



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρικό Τμήμα

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος: Φύση ή Περιβάλλον;

Δέρμου Ευδοξία

Επιβλέπουσα: Σύρρου Μαρίκα

2018



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρικό Τμήμα

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος: Φύση ή Περιβάλλον;

Δέρμου Ευδοξία

Επιβλέπουσα: Σύρρου Μαρίκα

2018

Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Δέρμου Ευδοξία

Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος: Φύση ή Περιβάλλον;

28/6/2018

Επιβλέπουσα: Σύρρου Μαρίκα

Εξεταστές: Αγγελίδης Χαράλαμπος, Βεζυράκη Πατρώνα

Στο μαθητή μου το Βαγγέλη που με δίδαξε τόσα πολλά σε μια σχολική χρονιά...Εύχομαι πάντα να έχει αυτή τη δύναμη και κάποια μέρα να μπορούν όλοι να τον καταλάβουν...

Γκίλι-γκίλι...

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Όλη μας τη ζωή ψάχνουμε για απαντήσεις. Κάθε μέρα κάτι καινούριο ανακαλύπτεται και δίνεται μια απάντηση. Οι ερευνητές έχουν αφιερώσει τη ζωή τους σε αυτή την αναζήτηση. Η έρευνα είναι ένας τομέας που δε σταματάει ποτέ, είτε μέσα στο εργαστήριο, είτε έξω σε επαφή με τον κόσμο. Ο καθένας από τη δική του σκοπιά, αγωνίζεται για την αλήθεια. Για μια θεωρία που θα εξηγεί τα πάντα και θα αποδεικνύεται.

Πριν από πολλά χρόνια το «διαφορετικό» για τους περισσότερους ανθρώπους σήμαινε «άρρωστο» ή «επικίνδυνο». Η ραγδαία πρόοδος της επιστήμης όμως μας οδηγεί σε ένα άλλο μονοπάτι. Ένα μονοπάτι κατανόησης και αποδοχής του διαφορετικού, ό,τι και αν σημαίνει αυτό. Διαφορετικό μπορεί να είναι μια ιδέα, ο τρόπος που κάνουμε κάποια διαδικασία, αυτό που μας ευχαριστεί, ή ακόμα και ένας άνθρωπος.

Όμως ισχύει αυτό; Πόσο διαφορετικός μπορεί να είναι ένας άνθρωπος από έναν άλλο; Σίγουρα στα σημεία, πολύ. Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα γονίδια του, οι εμπειρίες, οι αξίες του μπορούν να απέχουν κατά πολύ από τον άλλο. Είναι όμως ποτέ δυνατόν κάποιος να διαφέρει τόσο που να χάνει την ανθρώπινη υπόστασή του; Εξαιτίας μιας πάθησης, ή μιας κατάστασης στην οποία δεν επέλεξε ποτέ συνειδητά να εμπλέκεται;

Κάθε μέρα λοιπόν γινόμαστε και πιο ικανοί στο να εξηγούμε καταστάσεις. Και όταν πλέον αυτές εξηγούνται, σε όλους φαίνεται το αποτέλεσμα προφανές και λογικό. Μέχρι εκείνη τη μέρα ωστόσο, ίσως και να θεωρείτο παράλογος αυτός που έψαχνε την απάντηση.

Ακόμη η εξήγηση και η λύση, ίσως πιο συναισθηματικά, η λύτρωση, δεν έχει έρθει για τους ανθρώπους που ασχολούνται με τη διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Οικογένειες, ερευνητές, εκπαιδευτικοί, γιατροί, θεραπευτές, όλοι περιμένουμε μια εξήγηση. Αυτή που θα λύσει το γρίφο και θα φέρει στην επιφάνεια το προφανές...

Πιστεύω πως μια μέρα θα ξυπνήσουμε και θα μάθουμε επιτέλους πώς προκαλείται. Και τότε; Θα την αποτρέπουμε από το να συμβεί ή μήπως θα έχει βρεθεί ήδη ο τρόπος να επικοινωνούμε και δεν θα είναι τίποτα παραπάνω από ένας ακόμη άνθρωπος, μοναδικός όπως όλοι και διαφορετικός από εμένα, αλλά ίσως;

Εύχομαι να είμαστε εκεί για να μάθουμε την απάντηση....

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	13
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	16
<i>Επιπολασμός και επίπτωση</i>	16
<i>Φύλο</i>	17
<i>Συννοσηρότητα</i>	17
<i>Πολιτισμικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες</i>	17
<i>Κοινωνικό κόστος- επιβάρυνση δημόσιας υγείας</i>	17
ΟΡΙΣΜΟΙ	18
<i>Νευροαναπτυξιακές διαταραχές</i>	18
<i>Αυτισμός – Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος</i>	18
<i>ΔΕΠ-Υ</i>	19
<i>Γενική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση</i>	19
<i>Νοητική Αναπηρία</i>	19
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ	20
1. Διαγνωστική Ταξινόμηση: DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).....	20
<i>Κατηγορία: Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος</i>	20
2. Διαγνωστική Ταξινόμηση: ICD 10 (International Classification of Diseases) 22	
<i>Κατηγορία: F84 Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές</i>	22
<i>Πρόγνωση</i>	26
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	28
<i>Διαφορική Διάγνωση ΔΑΦ και Νοητικής Αναπηρίας</i>	28
<i>Διαφορική Διάγνωση από την Ειδική Γλωσσική Διαταραχή (ΕΓΔ)</i>	28
<i>Διαφορική Διάγνωση από τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα(ΔΕΠ-Υ)</i>	28
<i>Διαφορική Διάγνωση από τη Σχιζοφρένεια</i>	28

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ	29
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ	30
<i>Κλινική εικόνα</i>	30
<i>Διαταραχές Κοινωνικής Αλληλεπίδρασης</i>	30
<i>Διαταραχές της επικοινωνίας</i>	30
<i>Διαταραχές της φαντασίας και κοινωνικής μίμησης</i>	30
<i>Αισθητηριακή λειτουργία</i>	30
<i>Οπτική Επεξεργασία</i>	31
<i>Ακουστική Επεξεργασία</i>	31
<i>Εξωδεκτική αισθητηριακή επεξεργασία</i>	32
<i>Ιδιοδεκτική αισθητηριακή επεξεργασία</i>	32
<i>Κινητικές Διαταραχές</i>	32
ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ	33
<i>Ογκομετρικές και παθολογοανατομικές ανωμαλίες</i>	33
<i>Ευρήματα σε κυτταρικό επίπεδο στους νευρώνες</i>	34
<i>Παθολογική Νευροχημεία</i>	34
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ	35
1. <i>Θεωρία Παρακωλυόμενης Πλαστικότητας</i>	35
2. <i>Θεωρία Δυσλειτουργίας Διέγερσης και Καταστολής</i>	35
3. <i>Θεωρία του νου (Theory of mind- ToM)</i>	36
4. <i>Κατοπτρικοί νευρώνες και ΔΑΦ</i>	36
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	38
1. <i>Διαγνωστικά εργαλεία</i>	38
2. <i>Διαγνωστικοί δείκτες</i>	39
3. <i>Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι</i>	40
4. <i>Κυτταρογενετικές/Μοριακές μέθοδοι</i>	40
<i>Καρυότυπος</i>	40
<i>FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)</i>	41

<i>CMA (Chromosomal microarray technology)</i>	41
<i>NGS (Next Generation Sequencing)</i>	42
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	43
<i>Μελέτες Διδύμων και οικογενειών με ΔΑΦ</i>	45
<i>Γονίδια που σχετίζονται με ΔΑΦ</i>	46
<i>Γονίδιο OXT</i>	46
<i>Γονίδιο SHANK3</i>	46
<i>Γονίδιο CASPR2</i>	46
<i>Γονίδιο CHRNA7</i>	46
<i>Γονίδιο TRH2</i>	47
<i>Γονίδια Νευρογλίνης (NLGN)</i>	47
<i>De novo ποικιλομορφία</i>	48
<i>Παραλλαγές Επαναλαμβανόμενων Αλληλουχιών (CNVs)</i>	48
<i>Παραλλαγές ενός Νουκλεοτιδίου (SNVs)</i>	49
<i>Πολυμορφισμοί ενός Νουκλεοτιδίου (SNPs)</i>	49
<i>Ισοζυγισμένες Χρωμοσωμικές Ανακατατάξεις (Balanced Chromosomal Rearrangements-BCR)</i>	49
ΣΥΓΚΛΙΝΟΥΣΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΔΑΦ	50
<i>Μεταγραφικός Έλεγχος και Διαμόρφωση της Χρωματίνης</i>	51
<i>Σηματοδοτικά μονοπάτια και σύνθεση πρωτεϊνών</i>	51
<i>Αποδόμηση Πρωτεϊνών</i>	52
<i>Λειτουργία συνάψεων</i>	52
<i>Εγκεφαλικές περιοχές και νευρικά κυκλώματα</i>	53
<i>Το μονοπάτι σεροτονίνης-NAS-μελατονίνης</i>	55
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	56
<i>Ηλικία γονέων</i>	56
<i>Καταστάσεις και Επιπλοκές της Εγκυμοσύνης</i>	56
<i>Καισαρική Τομή (C/S)</i>	57

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή.....	57
Κάπνισμα μητέρας	57
Αλκοόλ.....	57
Μεταβολικοί Παράγοντες Μητέρας	57
Θρεπτικοί Παράγοντες Μητέρας	58
Φαρμακευτική Αγωγή Μητέρας	60
Έκθεση σε τοξικές ουσίες.....	61
Αρώματα	62
Μόλυνση Αέρα.....	62
Εμβόλια.....	62
Ανοσοποιητικό σύστημα	62
Μητρική Λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη.....	63
Αυτοανοσία	63
Δυσλειτουργία Ανοσοποιητικού	64
Δυσλειτουργία Γαστρεντερικού συστήματος και τροποποιημένο μικροβίωμα... ..	64
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ)	66
Επιγενετική	66
Επιγενετικοί Μηχανισμοί.....	66
Α) Μεθυλίωση του DNA.....	67
Β) Τροποποίηση Ιστονών	67
Γ) Μη κωδικά RNAs (ncRNAs).....	68
Επιγενετική και γονιδιακή αποτύπωση	69
Επιγενετική και νευροαναπτυξιακές διαταραχές.....	70
Επιγενετική στη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος.....	70
ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΑΦ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑ	71
Σύνδρομο Εύθραυστου Χ (Fragile Χ, γονίδιο FMR1)	71
Σύνδρομο Rett (MECP2)	72
Οζώδης Σκλήρυνση (TSC1, TSC2)	73

<i>Σύνδρομο αμαρτωμάτων όγκων (PTEN)</i>	75
<i>Σύνδρομο Phelan- McDermid (SHANK3)</i>	75
<i>Σύνδρομο Prader-Willi</i>	76
<i>Σύνδρομο Angelman (UBE3A)</i>	77
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ	78
<i>Βιοηθική-Προβληματισμοί</i>	79
<i>Επιλογές Αναπαραγωγής</i>	80
<i>Δικαίωμα μελών οικογένειας στη Γενετική Πληροφόρηση και Στίγμα</i>	81
<i>Σύμβουλος Γενετικής</i>	82
<i>Συμβουλευτική Γονέων</i>	82
<i>Γενετική Συμβουλευτική σε παιδιά με ΔΑΦ</i>	83
ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ	84
<i>Εμβόλια</i>	84
<i>Το εμβόλιο MMR</i>	85
<i>Απόψεις σχετικά με τη ΔΑΦ</i>	86
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ-ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	87
<i>Πρώιμη παρέμβαση</i>	87
<i>Εφαρμοσμένη Ανάλυση της συμπεριφοράς (ABA)</i>	88
<i>Πρόγραμμα TEACCH</i>	88
<i>Αισθητηριακή Ολοκλήρωση (SI)</i>	89
ΕΠΙΛΟΓΟΣ- ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	90
<i>Μελλοντικές προοπτικές</i>	90
1. <i>Αλληλεπίδραση γονιδίων – περιβάλλοντος</i>	90
2. <i>Ζωικά μοντέλα</i>	90
3. <i>Εξειδικευμένα για ασθενείς Βλαστικά κύτταρα</i>	91
4. <i>Θεραπευτικές παρεμβάσεις</i>	91
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	92
ABSTRACT	92

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	93
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	98
<i>Εικόνες</i>	98
<i>Πίνακες</i>	99

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Πριν το 1900:

Περιγραφές αυτιστικών χαρακτηριστικών σε βίαια παιδιά. Βιβλιογραφικές αναφορές εκκεντρικών ιδιοφυϊών

1911: (Eugen Bleuler)

Χρησιμοποιεί για πρώτη φορά τον όρο «αυτισμός» από την ελληνική λέξη «εαυτός». Αρχικά αναφέρεται ως μια ουσιώδης ανωμαλία της σχιζοφρένειας, δηλαδή στο δραστικό περιορισμό των σχέσεων με τους ανθρώπους και με τον κοινωνικό περίγυρο, έναν περιορισμό τόσο ακραίο που έμοιαζε να αφήνει απ' έξω τα πάντα εκτός από τον ίδιο τον εαυτό.



Εικόνα 1: Eugen Bleuler (1857-1939) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Eugen_Bleuler

Πριν το 1940:

Ο όρος «αυτισμός» χρησιμοποιείται στα γερμανικά για να περιγράψει συναισθηματικά διαταραγμένο ή ψυχωτικό άτομο.

1943: (Leo Kanner)

Στην κλινική John Hopkins στη Βαλτιμόρη περιγράφει για πρώτη φορά τον αυτισμό και χρησιμοποιεί τον όρο «πρώιμος παιδικός αυτισμός» για να περιγράψει μια παιδική ψύχωση. Ο Kanner όμως πιστεύει πως πρόκειται για εγγενή ανικανότητα η οποία διαχωρίζεται από τη σχιζοφρένεια.



Εικόνα 2: Leo Kanner (1894-1981) Διαθέσιμη στο:

Στην αρχική του μελέτη παρουσιάζει περιπτώσεις 11 παιδιών, τα οποία θεωρεί ότι έχουν υπερβολική «αυτιστική μοναχικότητα», εννοώντας την ανικανότητά τους να σχετιστούν ομαλά με τους ανθρώπους και να προσαρμοστούν στις κοινωνικές καταστάσεις, από τη γέννησή τους. Στη μελέτη αυτή περιγράφει συγκεκριμένα γνωρίσματα:

https://en.wikipedia.org/wiki/Leo_Kanner

- Υπερβολική Αυτιστική Μοναχικότητα: Τα παιδιά αποτούγχαναν να συναλλάσσονται με άλλους ανθρώπους ενώ φαίνονταν ευτυχισμένα όταν έμεναν μόνα τους.
- Αγχωτική καταθλιπτική επιθυμία για τη διατήρηση ομοιότητας: Τα παιδιά ήταν υπερβολικά εκνευρισμένα σε αλλαγές ρουτίνας ή καθημερινότητας.

- Εξέχουσα μνήμη: Τα παιδιά είχαν την ικανότητα να ενθουμούνται μεγάλες και χωρίς σημασία ποσότητες γνωσιακής ύλης.
- Καθυστερημένη ηχολαλία: Τα παιδιά επαναλάμβαναν τη γλώσσα που άκουγαν αλλά αποτύγχαναν να κάνουν σωστή χρήση της.
- Υπερευαίσθησία σε ερεθίσματα: Δυσκολία ανοχής σε έντονους θορύβους, ιδιαίτερη σχέση με το φαγητό.
- Περιορισμός στη διαφορετικότητα περιορισμένης δραστηριότητας: Επαναλαμβανόμενες κινήσεις, εκφράσεις, ενδιαφέροντα.
- Καλές γνωστικές δυνατότητες: Πίστευε πως παρά τις μαθησιακές δυσκολίες που αντιμετώπιζαν, η εξέχουσα μνήμη και δεξιότητες που έδειχναν πολλά από αυτά τα παιδιά αποτελούσε ένδειξη υψηλής νοημοσύνης.
- Υψηλά νοήμονες οικογένειες: Οι γονείς όλων των συμμετεχόντων ήταν υψηλής νοημοσύνης.

Στο τελευταίο του άρθρο ο Kanner (1956) απομόνωσε μόνο δυο από αυτά τα χαρακτηριστικά ως στοιχεία κλειδιά του αυτισμού: την υπερβολική απομόνωση και την καταθλιπτική εμμονή στη διατήρηση της ομοιότητας. Τα υπόλοιπα συμπτώματα τα θεώρησε δευτερογενή.

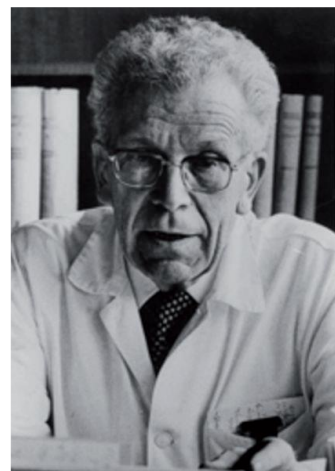
1944: (*Hans Asperger*)

Δημοσιεύει διατριβή στην οποία περιγράφει ένα σύνολο συμπεριφορών που παρατήρησε σε νεαρά αγόρια με φυσιολογική νοημοσύνη και γλωσσική ανάπτυξη που όμως παρουσίαζαν συμπεριφορές αυτιστικού τύπου. Από τον ίδιο προτάθηκε ο όρος «Αυτιστική ψυχοπάθεια της παιδικής ηλικίας».

Στο άρθρο αυτό αναφέρεται σε μια ομάδα τεσσάρων αγοριών, ηλικίας 6 έως 11 ετών, τα οποία νοσηλεύονταν σε μια κλινική για ψυχικά διαταραγμένα παιδιά στη Βιέννη.

Τα παιδιά που μελετήθηκε η συμπεριφορά τους μιλούσαν με μεγάλη ευχέρεια, με στοιχεία πρωτοτυπίας στη χρήση της γλώσσας, ενώ δυο από τις περιπτώσεις είχαν την ικανότητα να αφηγούνται φανταστικές ιστορίες.

Περιέγραψε και τις τέσσερις περιπτώσεις ως αδέξιες, και αφηγήθηκε τα προβλήματά τους όχι μόνο με τα αθλήματα του σχολείου, αλλά κυρίως με τις λεπτές κινητικές δεξιότητες.



Εικόνα 3: Hans Asperger (1906-1980) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Hans_Aasperger

Δεκαετία 1960:

Αναφορές ψυχαναλυτικών θεωριών (Bettelheim), βιολογικών θεωριών (Rimland) και επιδημιολογίας (Lotter). Πρώτες προτάσεις διαγνωστικών εξετάσεων.

Δεκαετία 1970:

Πρώιμες θεραπείες (Schopler), αναφορές αισθητηριακών δυσλειτουργιών (Ayres),
(Lorna Wing)

Χαρτογραφεί τη συνθετότητα του αυτισμού, αναδεικνύοντας σαφέστερα τις ψυχολογικές περιοχές που κυρίως επηρεάζονται, αλλά και την ποικιλία των αποκλίσεων μέσα σ' αυτή (Αυτιστικό Φάσμα).

Μέσα από την εργασία της μπόρεσε να δείξει ότι οι δυσκολίες στην κοινωνική συναλλαγή και αμοιβαιότητα, τείνουν να συντρέχουν και να συνδυάζονται με δυσκολίες σε άλλες δυο περιοχές:

Τριάδα μειονεξιών της Wing:

- Δυσκολίες στην κοινωνική συναλλαγή
- Δυσκολίες στη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία
- Δυσκολία στην ανάπτυξη φαντασίας



Εικόνα 4: Lorna Wing (1928-2014) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Lorna_Wing

1980:

Επιρροές του Kraepelin οδηγούν σε νέες διαγνωστικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν διακριτά διαγνωστικά κριτήρια για καθορισμένες ως συμπεριφορικές ψυχιατρικές διαταραχές.

Μέσα δεκαετίας 1980:

Εμφανίζεται ο όρος «φάσμα διαταραχών» στο DSM-III-R

1994:

Το DSM-IV συνεχίζει τον όρο «φάσμα διαταραχών», όπως επίσης και την πολυδιάστατη προσέγγιση, καταγράφοντας σύνολα θετικών αποτελεσμάτων σε σταθμισμένα διαγνωστικά εργαλεία σε σχέση με την κάθε διαταραχή.

2013:

Το DSM-V επίσημα ανακατατάσσει και επεκτείνει τον αυτισμό σε «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος», ενώ αποσύρει προηγούμενες διαγνώσεις όπως το σύνδρομο Asperger κ.α.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επιπολασμός και επίπτωση

Ο επιπολασμός του αυτισμού σε παγκόσμιο επίπεδο είναι περίπου 1%. Τα τελευταία χρόνια εμφανίζει χαρακτηριστική αύξηση που αποδίδεται κυρίως στην αλλαγή των διαγνωστικών κριτηρίων και την αύξηση των γνώσεων σχετικά με τη διαταραχή.

Περίπου 1 στα 68 παιδιά υπολογίζεται πως ανήκουν στην κατηγορία της Διαταραχής Αυτιστικού Φάσματος.

Η πιθανότητα γέννησης δεύτερου παιδιού με διαταραχή αυτιστικού φάσματος είναι 2-18%.

Identified Prevalence of Autism Spectrum Disorder

ADDM Network 2000 – 2012
Combing Data from All Sites

Surveillance Year	Birth Year	Number of ADDM Sites Reporting	Prevalence per 1,000 Children (Range)	This is about 1 in X children...
2000	1992	6	6.7 (4.5–9.9)	1 in 150
2002	1994	14	6.6 (3.3–10.6)	1 in 150
2004	1996	8	8.0 (4.6–9.8)	1 in 125
2006	1998	11	9.0 (4.2–12.1)	1 in 110
2008	2000	14	11.3 (4.8–21.2)	1 in 88
2010	2002	11	14.7 (5.7–21.9)	1 in 68
2012	2004	11	14.6 (8.2–24.6)	1 in 68

Πίνακας 1: Επιπολασμός ΔΑΦ στις ΗΠΑ το διάστημα 2000-2012 Διαθέσιμος στο: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

Μελέτες που έγιναν σε δίδυμα αδέρφια, δείχνουν πως εάν ένα εκ των δυο εμφανίζει διαταραχή αυτιστικού φάσματος, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα να εμφανίσει και το δεύτερο. Η πιθανότητα στα ομοζυγωτικά είναι 88% ενώ στα διζυγωτικά είναι 31%.

Παιδιά που γεννιούνται από ηλικιωμένους γονείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν διαταραχές αυτιστικού φάσματος.

Ένα μικρό ποσοστό παιδιών που γεννιούνται πρόωρα ή με χαμηλό βάρος γέννησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ.

Η συχνότητα της τυπικής μορφής του αυτισμού (σύνδρομο Kanner) είναι 4-6 στις 10000.

Φύλο

Η αναλογία αρρένων/θηλέων είναι 4-5/1, αν και νεότερες μελέτες δείχνουν πως οι γυναίκες με αυτισμό μάλλον υποδιαγιγνώσκονται.

Συννοσηρότητα

Το ποσοστό συννοσηρότητας είναι >70%.

Περίπου το 45% των ατόμων με αυτισμό διαγιγνώσκονται και με νοητική υστέρηση.

Το 8-30% με επιληψία.

Το 28-44% εμφανίζει επίσης Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ).

Τείνει να εμφανίζεται περισσότερο σε άτομα με συγκεκριμένο γονιδιακό προφίλ. Το 10% των περιπτώσεων συνδέεται με γενετικά σύνδρομα (σύνδρομο εύθραυστου Χ, οζώδης σκλήρυνση, σύνδρομο down και angelman, φαινυλκετονουρία).

Πολιτισμικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Δεν υπάρχει διάκριση μεταξύ εθνοτήτων, φυλής και κοινωνικών ομάδων στην πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου. Οι μόνες διαφοροποιήσεις σε αυτή την κατηγορία είναι η προσβασιμότητα στις διαγνωστικές και υποστηρικτικές δομές, και οι αντιλήψεις σχετικά με το σύνδρομο (πεποιθήσεις, προλήψεις, στίγμα).

Κοινωνικό κόστος- επιβάρυνση δημόσιας υγείας

Η ΔΑΦ είναι μια από τις πιο σοβαρές νευροαναπτυξιακές διαταραχές στις ΗΠΑ, με σημαντική επιβάρυνση των φροντιστών, των οικογενειών και της οικονομίας. Το ετήσιο κόστος σε σχέση με τη ΔΑΦ ανέρχεται περίπου στα 250 δις δολάρια.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι ένα σύνολο χρόνιων ετερογενών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από καθυστέρηση ή απουσία δεξιοτήτων όπως κινητικές, κοινωνικές, γλωσσικές- επικοινωνιακές και γνωστικές. (Jeste, 2015)

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι:

- Η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) – Autism Spectrum Disorder (ASD)
- Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ) – Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
- Η Γενική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση (GDD)
- Η Νοητική Υστέρηση (NY) - Intellectual Disability (ID)

Κάθε αναφερόμενη ομάδα έχει πολλαπλές αιτιολογίες. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα γίνονται εμφανή σε συγκεκριμένες φάσεις της παιδικής ηλικίας, αυτές οι διαταραχές είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικής εγκεφαλικής ωρίμανσης που προηγείται της κλινικής δυσλειτουργίας. (Jeste, 2015)

Αυτισμός – Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος

Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος είναι ένας όρος “ομπρέλα” που περιλαμβάνει όλες τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από ποιοτικές αποκλίσεις στην κοινωνική αλληλεπίδραση, λεκτική και εξωλεκτική επικοινωνία, και στο παιχνίδι φαντασίας κατά τα τρία πρώτα χρόνια της ζωής.

Στις ιδιαίτερες κοινωνικές συμπεριφορές περιλαμβάνονται: η αποφυγή βλεμματικής επαφής, προβλήματα συναισθηματικής διαχείρισης, αντίληψης των συναισθημάτων των άλλων, και χαρακτηριστική στερεοτυπική ενασχόληση με συγκεκριμένο εύρος δραστηριοτήτων και ενδιαφερόντων.

Οι αποκλίσεις αυτές επηρεάζουν βαθιά τον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται και βιώνει τον εαυτό του και τον κόσμο, τον τρόπο που μαθαίνει, τη συμπεριφορά, την προσαρμογή, και τη λειτουργικότητά του στην καθημερινή ζωή.

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου σε άτομα με διαταραχή αυτιστικού φάσματος είναι περίπλοκη και εξαρτάται από πολλούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και τις αλληλεπιδράσεις τους. (Jeste, 2015)

ΔΕΠ-Υ

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητα είναι η πιο συχνή νευροαναπτυξιακή διαταραχή σε παιδιά. Η συγκεκριμένη διαταραχή χαρακτηρίζεται από έλλειψη προσοχής, υπερκινητικότητα, παρορμητικότητα, ή ένα συνδυασμό αυτών των συμπτωμάτων, που έχει ως αποτέλεσμα έκπτωση της λειτουργικότητας σε δραστηριότητες που λαμβάνουν χώρα σε συγκεκριμένα πλαίσια όπως στο σπίτι και το σχολείο. Επιδημιολογικά υπολογίζεται στο 5,3% παγκοσμίως. (Jeste, 2015)

Γενική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση

Η Γενική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση καθορίζεται από την αποτυχία να φτάσει το παιδί σε αναμενόμενο επίπεδο σε τουλάχιστον δύο αναπτυξιακούς τομείς πριν την ηλικία των 5.

Νοητική Αναπηρία

Η νοητική αναπηρία αναφέρεται σε δυσλειτουργίες νοητικές και προσαρμογής χωρίς κάποια σαφή ηλικία εμφάνισης, αλλά συνήθως παρατηρείται σε άτομα μεγαλύτερα των 5 ετών.

Παρά το γεγονός ότι αυτές οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι κλινικά διαφοροποιημένες διαγνώσεις, υπάρχει και μια σημαντική αλληλοεπικάλυψη στην παθογένεση, τη συμπτωματολογία και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. (Jeste, 2015)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

1. Διαγνωστική Ταξινόμηση: DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης (APA). Είναι σε ισχύ από το Μάιο του 2013

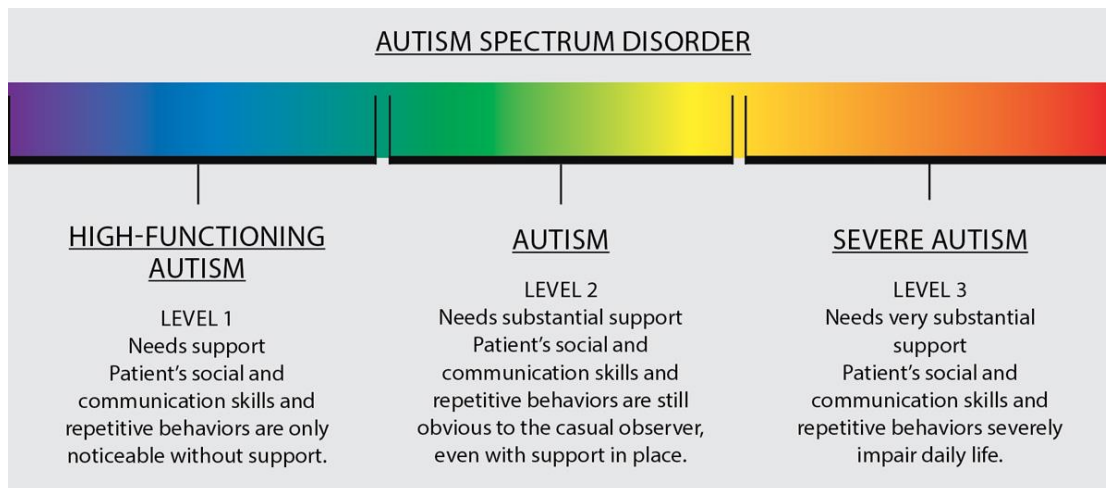
Κατηγορία: Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος

Στο DSM-V υπάρχει ενιαία κατηγορία διάγνωσης, η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος. Σε αυτή διακρίνονται τρεις υποκατηγορίες με βάση το επίπεδο λειτουργικότητας.

Επίπεδο 1: Ανάγκη Υποστήριξης

Επίπεδο 2: Ανάγκη Ενισχυμένης Υποστήριξης

Επίπεδο 3: Ανάγκη Ιδιαίτερης Ενισχυμένης Υποστήριξης



Εικόνα 5: Οι τρεις υποκατηγορίες της ΔΑΦ με βάση το επίπεδο λειτουργικότητας στο DSM-V
Διαθέσιμη στο: <http://discovermagazine.com/2017/jul-aug/autism-spectrum-disorder>

Στην ουσία οι διαγνώσεις «Αυτιστική Διαταραχή», «Σύνδρομο Asperger's» και «Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή μη άλλως προσδιοριζόμενη» μεταβιβάζονται στην διάγνωση «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος». Έτσι λοιπόν, τα ονόματα δίνουν στην ουσία τη θέση τους στα επίπεδα, τοποθετούμενα όλα μέσα στην «ομπρέλα» του αυτισμού και ελέγχεται στην ουσία η λειτουργικότητα αντί για τα ονόματα.

Διαγνωστικά κριτήρια Ταξινόμησης DSM-V:

Κύρια Κριτήρια:

1. Δυσχέρεια στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία (προϋποθέτει δυσχέρεια και στα 3 υποκριτήρια)
 - Κοινωνική και συναισθηματική αμοιβαιότητα
 - Μη λεκτική επικοινωνία
 - Δημιουργία και διατήρηση σχέσεων
2. Ασυνήθιστες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα και δραστηριότητες (απαιτούνται 2 από τα 4 υποκριτήρια)
 - Στερεοτυπικός λόγος και συμπεριφορά
 - Αντίσταση στην αλλαγή
 - Εμμονικά- εστιασμένα ενδιαφέροντα
 - Αισθητηριακή υπερευαισθησία ή υποευαισθησία
3. Εμφάνιση στην πρώιμη παιδική ανάπτυξη
4. Περιορισμένες και καθυστερημένες καθημερινές δραστηριότητες

2. Διαγνωστική Ταξινόμηση: ICD 10 (International Classification of Diseases)

World Health Organization. Ισχύει από το 1990.

Είναι περισσότερο διαδεδομένο στην Ευρώπη.

Γενική Κατηγορία: F80-89 Διαταραχές της Ψυχολογικής Ανάπτυξης

Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στις κατηγορίες F80-F89 περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (κοινά) χαρακτηριστικά:

- A) Η έναρξή τους πάντα επισυμβαίνει πάντοτε κατά τη διάρκεια της νηπιακής ή παιδικής ηλικίας
- B) Υπάρχει βλάβη ή καθυστέρηση της ανάπτυξης λειτουργιών που συνδέονται στενά με τη βιολογική ωρίμανση του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Γ) Διανύουν σταθερή πορεία χωρίς υφέσεις και υποτροπές

Κατηγορία: F84 Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές

Αυτή η ομάδα διαταραχών χαρακτηρίζεται από ποιοτικές ανωμαλίες στις κοινωνικές συναλλαγές και στους τρόπους επικοινωνίας, καθώς και από περιορισμένο, στερεότυπο επαναλαμβανόμενο ρεπερτόριο ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων. Οι ποιοτικές αυτές ανωμαλίες αποτελούν διάχυτο χαρακτηριστικό της λειτουργικότητας του ατόμου, υπό οποιαδήποτε συνθήκη, αν και είναι δυνατόν να ποικίλλουν σε βαρύτητα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ανάπτυξη δεν είναι φυσιολογική, ήδη από τη νηπιακή ηλικία- με ελάχιστες εξαιρέσεις, οι καταστάσεις αυτές εκδηλώνονται κατά την πρώτη πενταετία της ζωής. Είναι σύνηθες αλλά όχι απαραίτητο να συνυπάρχει κάποιου βαθμού ανεπάρκεια των γενικών γνωστικών λειτουργιών.

Σε μερικές περιπτώσεις, οι διαταραχές συνδυάζονται με και κατά συνέπεια οφείλονται σε, κάποιες παθήσεις μεταξύ των οποίων οι συχνότερες είναι: οι βρεφικοί σπασμοί, η οζώδης σκλήρυνση, η συγγενής ερυθρά, η εγκεφαλική λιποείδωση, η ανωμαλία του εύθραυστου χρωμοσώματος X. Ωστόσο η διαταραχή πρέπει να διαγιγνώσκεται βάσει των χαρακτηριστικών της συμπεριφοράς, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία οποιωνδήποτε συναφών ιατρικών καταστάσεων.

Οποιαδήποτε κατάσταση σχετιζόμενη με τη διαταραχή πρέπει να κατηγοριοποιείται ξεχωριστά, όπως επίσης και αν συνυπάρχει νοητική υστέρηση.

F84,0 Αυτισμός Παιδικής Ηλικίας

Αυτή η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή ορίζεται από μη φυσιολογική ή/και διαταραγμένη ανάπτυξη, η οποία εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 3 ετών και από το χαρακτηριστικό τύπο μη φυσιολογικής λειτουργικότητας που εκδηλώνεται σε τρεις ταυτόχρονα περιοχές:

1. την κοινωνική συναλλαγή
2. την επικοινωνία
3. την περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά

Η διαταραχή συμβαίνει στα αγόρια από τρεις έως και τέσσερις φορές συχνότερα από ότι στα κορίτσια.

Περιλαμβάνονται:

- Αυτιστική διαταραχή
- Βρεφικός Αυτισμός
- Βρεφική Ψύχωση
- Σύνδρομο Kanner

F84,1 Άτυπος αυτισμός

Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή η οποία διαφέρει από τον αυτισμό είτε στην ηλικία έναρξης, είτε επειδή δεν πληρούνται και τα τρία σύνολα διαγνωστικών κριτηρίων.

Επομένως, στον άτυπο αυτισμό, μη φυσιολογική ή μειονεκτική ανάπτυξη για πρώτη φορά γίνεται εμφανής μόνο μετά την ηλικία των 3 ετών, και υπάρχουν μη επαρκώς έκδηλες ανωμαλίες σε μια ή δύο από τις τρεις περιοχές της ψυχοπαθολογίας που είναι απαραίτητες για να τεθεί η διάγνωση του αυτισμού.

Ο άτυπος αυτισμός πιο συχνά προσβάλλει εμφανώς καθυστερημένα άτομα, με πολύ χαμηλό επίπεδο λειτουργικότητας, το οποίο δεν επιτρέπει τη σαφή εκδήλωση της ειδικής παρεκκλίνουσας συμπεριφοράς.

Περιλαμβάνονται:

- Άτυπη ψύχωση της παιδικής ηλικίας
- Νοητική Καθυστέρηση με αυτιστικά στοιχεία

F84,2 Σύνδρομο Rett

Σύμφωνα με τον κατάλογο του ICD-10, πρόκειται για κατάσταση προκαλούμενη από άγνωστο αίτιο, η οποία μέχρι σήμερα έχει αναφερθεί μόνο σε κορίτσια και διαφοροποιείται με βάση τη χαρακτηριστική έναρξη, πορεία και συμπτωματολογία. Βέβαια, αυτό έχει αλλάξει και πλέον είναι γνωστό το αίτιο πρόκλησης του συγκεκριμένου συνδρόμου, που είναι το γονίδιο MECP2, όπως θα αναλυθεί στο κεφάλαιο με τα σχετιζόμενα σύνδρομα. Αυτό αναφέρεται αναγκαστικά καθώς η αναθεωρημένη έκδοση του ICD, δηλαδή το ICD-11 αναμένεται το 2018.

Στην τυπική μορφή του, η φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ανάπτυξη ακολουθείται από μερική ή πλήρη απώλεια των επίκτητων ικανοτήτων των χεριών και της ομιλίας, μαζί με επιβράδυνση της ανάπτυξης του κρανίου.

Συνήθως αυτή η διαταραχή αρχίζει μεταξύ 7^{ου} και 24^{ου} μηνός της ηλικίας.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι:

1. Οι στερεοτυπικές κινήσεις συστροφής των χεριών
2. Ο υπεραερισμός
3. Η απώλεια των σκόπιμων κινήσεων των χεριών

Η κοινωνική ανάπτυξη και η ανάπτυξη μέσω του παιχνιδιού αναστέλλεται κατά τα 2 ή 3 πρώτα έτη, αλλά το κοινωνικό ενδιαφέρον τείνει να διατηρείται.

Κατά τη μέση παιδική ηλικία συνήθως εμφανίζονται αταξία κ απραξία, που συνδυάζονται με σκολίωση και κυφοσκολίωση και ενίοτε με χοριοαθροιστικές κινήσεις.

Σε όλες τις περιπτώσεις προκύπτει σοβαρό νοητικό έλλειμμα. Συχνά κατά την πρώιμη ή τη μέση παιδική ηλικία εμφανίζονται σπασμοί.

F84,3 Άλλη αποδιοργανωτική διαταραχή της παιδικής ηλικίας

Διάχυτη διαταραχή της ανάπτυξης η οποία χαρακτηρίζεται από μια περίοδο μη φυσιολογικής ανάπτυξης πριν από την έναρξη, και οριστική απώλεια μετά από διαδρομή μερικών μηνών, επίκτητων ικανοτήτων τουλάχιστον σε μερικούς τομείς της ανάπτυξης.

Συχνά προηγείται μια περίοδος κακοδιαθεσίας: το παιδί γίνεται ανήσυχο, ευερέθιστο, αγχώδες και υπερδραστήριο. Η περίοδος αυτή ακολουθείται από πτωχεία εκφράσεων και κατόπιν απώλεια της ομιλίας και της γλώσσας συνοδευόμενη από αποδιοργάνωση της συμπεριφοράς.

Συνήθως η πρόγνωση είναι πολύ δυσμενής και στα περισσότερα παιδιά καταλείπεται βαριά νοητική καθυστέρηση.

Περιλαμβάνονται:

- Βρεφική Ψύχωση
- Σύνδρομο Heller
- Αποργανωτική Ψύχωση
- Συμβιωτική Ψύχωση

F84,4 Διαταραχή Υπερδραστηριότητας σχετιζόμενη με νοητική καθυστέρηση και στερεοτυπικές κινήσεις

Πρόκειται για ασαφή διαταραχή αβέβαιης νοσολογικής εγκυρότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι παιδιά με σοβαρή νοητική καθυστέρηση ($\Delta N < 50$) τα οποία παρουσιάζουν σοβαρά προβλήματα υπερδραστηριότητας και απροσεξίας, συχνά εκδηλώνουν στερεότυπες συμπεριφορές.

Κατά την εφηβεία η υπερδραστηριότητα τείνει να αντικαθίσταται από υποδραστηριότητα. Επίσης το σύνδρομο σχετίζεται με ποικιλία καθυστερήσεων στην ανάπτυξη.

F84,5 Σύνδρομο Asperger

Διαταραχή αβέβαιης νοσολογικής εγκυρότητας, χαρακτηριζόμενη από το ίδιο είδος ποιοτικών ανωμαλιών της αμοιβαίας κοινωνικής συναλλαγής που είναι τυπικές του αυτισμού, μαζί με περιορισμένο, στερεότυπα επαναλαμβανόμενο ρεπερτόριο ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων.

Διαφέρει από τον αυτισμό κυρίως στο ότι δεν υφίσταται γενική καθυστέρηση ή επιβράδυνση στη γλωσσική ανάπτυξη. Τα περισσότερα άτομα διαθέτουν φυσιολογική νοημοσύνη, αλλά είναι συνήθως πολύ αδέξια. Αναλογία αγοριών/ κοριτσιών: 8 προς 1.

Περιλαμβάνονται:

- αυτιστική ψυχοπαθητική διαταραχή
- σχιζοειδής διαταραχή της παιδικής ηλικίας

F84,8 Άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές

F84,9 Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη καθοριζόμενη

Υπολειμματική διαγνωστική κατηγορία που πρέπει να χρησιμοποιείται για διαταραχές, οι οποίες ακολουθούν τη γενική περιγραφή των διάχυτων διαταραχών της

ανάπτυξης, αλλά για τις οποίες λόγω έλλειψης επαρκών στοιχείων ή αντιφατικών ευρημάτων δεν πληρούνται τα κριτήρια για οποιαδήποτε άλλη υποκατηγορία της F84.

Και τα 2 διαγνωστικά συστήματα ορίζουν την ίδια τριάδα διαγνωστικών συμπτωμάτων για τα άτομα που βρίσκονται στο Φάσμα του Αυτισμού:

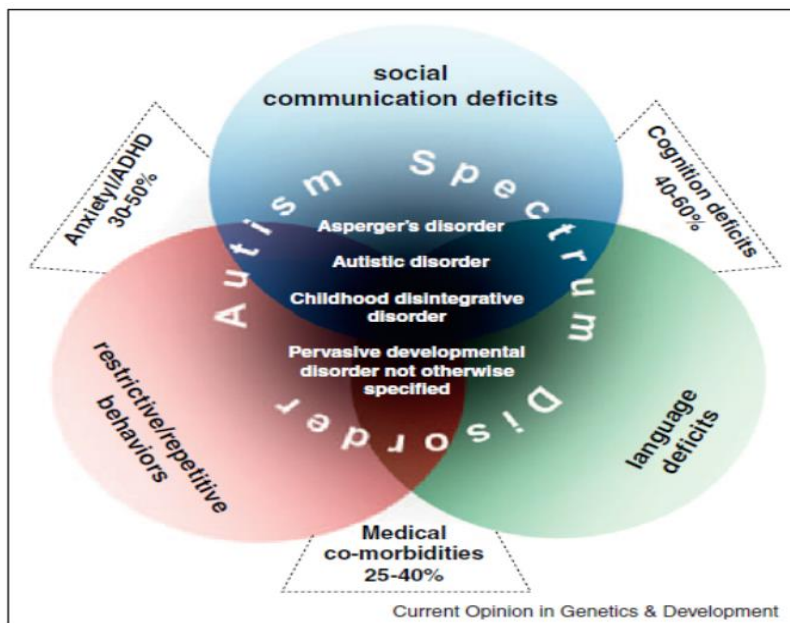
- Δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση
- Δυσκολίες στην επικοινωνία
- Στερεοτυπικές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, δραστηριότητες και ενδιαφέροντα

Πρόγνωση

Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος ανήκει στην κατηγορία των χρόνιων – εφ'όρου ζωής νοσημάτων.

Οι πιο αισιόδοξες προγνώσεις περιλαμβάνουν άτομα που παρά τις δυσκολίες τους ζουν μια φυσιολογική ζωή. Η πρόγνωση γενικά για τη διαταραχή αυτιστικού φάσματος δείχνει να βελτιώνεται τα τελευταία χρόνια, με το ποσοστό των ατόμων που μπορούν να επιτύχουν αυτονομία και αυτοεξυπηρέτηση να αγγίζει το 15%.

Σε ότι αφορά στη διαταραχή Asperger και στην μη καθοριζόμενη διαταραχή αυτιστικού φάσματος η πρόγνωση είναι ακόμα καλύτερη, παρά το γεγονός ότι υπάρχει σε αυτά αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άλλων ψυχικών διαταραχών, όπως κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών.



Εικόνα 6: Σχήμα που δείχνει την τριάδα των μειονεξιών της ΔΑΦ και τη συνθεστέρα συννοσηρότητα (Devlin B., Scherer S., 2012)

Πίνακας 2: Οι διαφορές ανάμεσα στα συστήματα διάγνωσης της ΔΑΦ με μια ματιά Διαθέσιμο στο: <https://www.slideshare.net/ManinaKaouki/dsm-v-60754348>

Διαφορές	ICD 10	DSM-IV	DSM 5
Γενικός όρος	Διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές (ΔΑΔ)	Διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές (ΔΑΔ)	Διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)
Διάγνωση	Παιδικός αυτισμός, Σύνδρομο Άσπεργκερ, ΔΑΔ-μη άλλως προσδιοριζόμενη	Αυτισμός, Σύνδρομο Άσπεργκερ, ΔΑΔ-μη άλλως προσδιοριζόμενη	Διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ)
Συμπτώματα	Δυσκολίες στην επικοινωνία, Δυσκολίες στην κοινωνική επαφή, Επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές συμπεριφορές	Δυσκολίες στην επικοινωνία, Δυσκολίες στην κοινωνική επαφή, Επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές συμπεριφορές	Δυσκολίες στην κοινωνική επικοινωνία, επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές συμπεριφορές και ενδιαφέροντα
Ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων	Μέχρι 3 ετών (όχι για το σύνδρομο Άσπεργκερ)	Μέχρι 3 ετών (όχι για το σύνδρομο Άσπεργκερ)	Πρώιμη παιδική ηλικία αν και τα λειτουργικά προβλήματα μπορεί να εμφανιστούν αργότερα
Αισθητηριακά προβλήματα	Δεν υπάρχουν στα διαγνωστικά κριτήρια	Δεν υπάρχουν στα διαγνωστικά κριτήρια	Περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια (υπερευαισθησία/υποευαισθησία) στην ομάδα των επαναλαμβανόμενων στερεοτυπικών συμπεριφορών)
Τι συμβαίνει όταν ένα άτομο εμφανίζει κάποια αλλά όχι όλα τα συμπτώματα	Λαμβάνει διάγνωση ΔΑΔ-μη άλλως καθοριζόμενης	Λαμβάνει διάγνωση ΔΑΔ-μη άλλως καθοριζόμενης	Όσοι εμφανίζουν συμπτώματα κοινωνικής επικοινωνίας αλλά όχι επαναλαμβανόμενες, στερεοτυπικές συμπεριφορές λαμβάνουν διάγνωση Διαταραχής Κοινωνικής Επικοινωνίας
Πως φαίνονται οι διαφορές στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων	Μέσω των διαγνωστικών υποκατηγοριών	Μέσω των διαγνωστικών υποκατηγοριών	Μέσω εκτίμησης της βαρύτητας των συμπτωμάτων (επίπεδο 1,2,3)

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι διαταραχές αυτιστικού φάσματος θα πρέπει να διαχωρίζονται μεταξύ τους αλλά και από τις άλλες νευροαναπτυξιακές και μη διαταραχές. Σε αυτή τη διαδικασία κύριο ρόλο διαδραματίζουν η λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση.

Διαφορική Διάγνωση ΔΑΦ και Νοητικής Αναπηρίας

Αν και υπάρχουν κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο διαγνώσεων, η έλλειψη επικοινωνιακής ικανότητας, κοινωνικής αλληλεπίδρασης και σε αναπτυξιακούς τομείς (λόγος, κοινωνικές δεξιότητες).

Διαφορική Διάγνωση από την Ειδική Γλωσσική Διαταραχή (ΕΓΔ)

Το χαρακτηριστικότερο πλεονέκτημα των παιδιών με ΕΓΔ είναι η ικανότητά τους να χρησιμοποιούν την εξωλεκτική επικοινωνία για να εκφραστούν, κάτι που δε συμβαίνει στα παιδιά με ΔΑΦ.

Διαφορική Διάγνωση από τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα(ΔΕΠ-Υ)

Είναι η πιο συνηθισμένη λανθασμένη διάγνωση. Η υπερκινητικότητα δεν είναι ένα σύμπτωμα αποκλειστικό της ΔΕΠ-Υ. Η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα υπάρχουν και στις δυο διαγνώσεις, αλλά η νοημοσύνη, η επικοινωνία, το παιχνίδι και οι κοινωνικές δεξιότητες είναι ανέπαφα στη ΔΕΠ-Υ.

Γενικά στη ΔΕΠ-Υ τα άτομα δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα επικοινωνίας και κοινωνικοποίησης, μπορεί να χρειαστεί διαφοροδιάγνωση από τη ΔΑΦ σε παιδιά που δεν αντιλαμβάνονται κοινωνικούς κανόνες και έχουν περιορισμένο εύρος προσοχής.

Διαφορική Διάγνωση από τη Σχιζοφρένεια

Η διάκριση αυτή έχει επέλθει ουσιαστικά από την πρώτη διάγνωση του αυτισμού που εισήγαγε και τον όρο (Kanner). Στη σχιζοφρένεια δεν παρατηρείται πρόβλημα στη γλωσσική επικοινωνία, ούτε στις κοινωνικές δεξιότητες. Επίσης παρουσιάζουν ύφεση κατά τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

Ενδεχομένως να συνυπάρχουν όμως και οι δύο διαταραχές, για παράδειγμα σε παιδί με αυτισμό, αν εμφανιστούν ψευδαισθήσεις ή παραληρητικές ιδέες (διάρκεια>1μήνα), οπότε σε αυτή την περίπτωση τίθενται και οι δύο διαγνώσεις. (Mukherjee 2017)

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Δεν είναι ασυνήθιστο για παιδιά με ΔΑΦ να επισκέπτονται ειδικό για ανησυχίες που αφορούν σχετιζόμενες παθήσεις (συννοσηρότητα). Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- 1) Γνωστική Αναπηρία (Γενική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση (GDD) ή Νοητική Αναπηρία(ID)): Έχει αναφερθεί στο 50-70% των ατόμων με ΔΑΦ. Η μεγάλη ποικιλομορφία οφείλεται στη διαφορά των μεθόδων αξιολόγησης. Η διαδικασία θα πρέπει να γίνεται με εργαλεία που να βασίζονται κυρίως σε μη-λεκτικές δεξιότητες.
- 2) Επιληψία: Όλοι οι τύποι επιληπτικών κρίσεων εμφανίζονται σε ένα 25-30% των ατόμων με ΔΑΦ, με μέγιστη πιθανότητα εμφάνισης σε δύο φάσεις, τη βρεφική και την εφηβική ηλικία.
- 3) Μυϊκή Δυστροφία Duchenne/Baker: Πρόσφατες έρευνες δείχνουν πως το ποσοστό εμφάνισης ΔΑΦ στη μυϊκή δυστροφία Duchenne/Baker είναι μεγαλύτερο από αυτό του γενικού πληθυσμού (3.1-19%). Τα ευρήματα αυτά αποτελούν ένδειξη ότι σε ασθενείς με ΔΑΦ, οι διαγνώστες θα πρέπει να επαγρυπνούν για στοιχεία που παρατηρούνται στη μυϊκή δυστροφία, όπως νοητική αναπηρία, υποτονία, θετικό Gower's sign, και ψευδοϋπερτροφία γάμπας.
- 4) Ψυχιατρικές νόσοι: ΔΕΠ-Υ, Κατάθλιψη, Άγχος, Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή
- 5) Δυσκολίες Θρέψης: Περιλαμβάνει τη μειωμένη μάσηση, φτωχή αποδοχή τροφών, μεγάλη επιλεκτικότητα τροφών, αποστροφή για κάποιες τροφές, άρνηση συνεργασίας την ώρα του γεύματος
- 6) Γαστρεντερικές παθήσεις: Συχνές εμέσεις, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, συχνές διάρροιες, χρόνια δυσκοιλιότητα και διαλείπον κοιλιακό άλγος, είναι συχνά αναφερόμενα παράπονα.
- 7) Δυσκολίες Ύπνου: Δυσκολία στο να αποκοιμηθούν, νυχτερινά ξυπνήματα, ασυνήθιστες ρουτίνες σχετικά με την ώρα του ύπνου οδηγεί σε αυξημένα συμπεριφορικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της ημέρας και στρες γονέων.
- 8) Δυσμορφίες: Παρατηρούνται στο 18-20% των περιπτώσεων ατόμων με ΔΑΦ (συνδρομικά ή μη κατηγοριοποιημένα δυσμορφικά χαρακτηριστικά). (Mukherjee 2017)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

Κλινική εικόνα

Συνοπτικά αναφέρθηκαν στοιχεία της κλινικής εικόνας και στο κεφάλαιο της διαγνωστικής ταξινόμησης. Με βάση την τριάδα των Wing και Gould, τα χαρακτηριστικά της ΔΑΦ ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες:

Διαταραχές Κοινωνικής Αλληλεπίδρασης

- Αποφυγή βλεμματικής επαφής
- Αδυναμία συμμετοχής σε ομαδικό παιχνίδι
- Ελλιπής ή μηδενική επικοινωνία και ανάπτυξη σχέσεων με τους συνομήλικούς του
- Προτίμηση σε μοναχικές δραστηριότητες
- Αδυναμία αντίληψης κοινωνικών κανόνων

Διαταραχές της επικοινωνίας

- Απουσία ή ελλιπής ανάπτυξη λόγου
- Ελλιπής εξωλεκτική επικοινωνία
- Ηχολαλία ή στερεοτυπική ομιλία
- Σπάνια ανταπόκριση στα ηχητικά καλέσματα
- Χρήση ασυνήθιστου λεξιλογίου
- Προτίμηση θεμάτων για συζήτηση, αυτών που ανήκουν στα περιορισμένα ενδιαφέροντά του

Διαταραχές της φαντασίας και κοινωνικής μίμησης

- Έντονη ενασχόληση με μη συνηθισμένα ενδιαφέροντα (απομνημόνευση αριθμών)
- Προσκόλληση σε ρουτίνες ή τελετουργίες
- Εμμονή με συγκεκριμένα αντικείμενα
- Στερεοτυπικές, επαναλαμβανόμενες κινήσεις
- Αδυναμία συμμετοχής σε παιχνίδια κοινωνικής μίμησης ή σε αυθόρμητο παιχνίδι
- Δυσφορία σε αλλαγή ρουτίνας ή διακοπή στερεοτυπικών δραστηριοτήτων. (Partland & Volkmar 2012)

Αισθητηριακή λειτουργία

Διαφοροποιήσεις στην αισθητηριακή λειτουργία των ατόμων με ΔΑΦ μπορούν να ταξινομηθούν γενικά σε τρεις κατηγορίες: την αισθητηριακή υπερευαισθησία, την αισθητηριακή υποευαισθησία και την αναζήτηση ερεθίσματος.

Αυτές οι διαταραχές αισθητηριακής επεξεργασίας μπορούν να συνδεθούν με άλλα βασικά χαρακτηριστικά της ΔΑΦ, όπως ότι οι αλλαγές στην αισθητηριακή αντίληψη σχετίζονται συνήθως σημαντικά με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων σε άλλους τομείς που επηρεάζονται από τη ΔΑΦ όπως η κοινωνική αλληλεπίδραση. (Baum et al.2015)

Οπτική Επεξεργασία

Τα άτομα με ΔΑΦ έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζουν βελτιώσεις στη συμπεριφορά όταν λαμβάνουν, απλά αισθητηριακά ερεθίσματα , ενώ εμφανίζουν ελλείμματα όταν λαμβάνουν πολύπλοκα ερεθίσματα. Τα στοιχεία αυτά εδραιώνονται με τη μελέτη του οπτικού συστήματος.

Για παράδειγμα, άτομα με ΔΑΦ έχει παρατηρηθεί ότι είναι καλύτερα στη διάκριση μεταξύ οπτικών ερεθισμάτων που είναι τοποθετημένα σε σημεία με διαφορετική φωτεινότητα, αλλά εμφανίζουν δυσκολίες στην αντίληψη διαφορών ενδείξεων υφής ή αντίθεσης.

Σε μια σχετική διαδικασία παρατηρήσεων αυτής της απλής/σύνθετης διχοτόμησης, διαπιστώνεται τεράστια ποσότητα ενδείξεων ότι τα άτομα με ΔΑΦ έχουν είτε φυσιολογική είτε ενισχυμένη απόδοση σε διαδικασίες που έχουν να κάνουν με την ανάλυση της λεπτομέρειας του ερεθίσματος, αλλά μπορεί να έχουν δυσκολίες όταν η λεπτομέρεια αυτή πρέπει να συνδεθεί για να σχηματιστεί μια ολιστική εικόνα. (Baum et al.2015)

Ακουστική Επεξεργασία

Μελέτες για την ακουστική επεξεργασία και αντίληψη στη ΔΑΦ, εμφανίζουν ένα μοτίβο αποτελεσμάτων όμοιο με αυτό της οπτικής αντίληψης, με δυσκολίες που εμφανίζονται όλο και πιο έντονα καθώς η πολυπλοκότητα της ακουστικής πληροφορίας αυξάνεται.

Πράγματι, το κορυφαίο σε δυσκολία θα μπορούσε κανείς να πει, πως είναι η επεξεργασία της πιο σύνθετης μορφής ακουστικής πληροφορίας – τα σήματα κοινωνικής αλληλεπίδρασης, στα οποία συνήθως υστερούν τα άτομα με ΔΑΦ.

Αυτές οι ελλείψεις που σχετίζονται με την επεξεργασία της κοινωνικο-επικοινωνιακής ακουστικής πληροφορίας, μπορούν να παρατηρηθούν ακόμη και σε απλές διαδικασίες, όπου τα άτομα με ΔΑΦ δείχνουν υπερβάλλουσα δυσκολία στο να αντιδράσουν στα ακουστικά ερεθίσματα κοινωνικής αλληλεπίδρασης, που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται στο λόγο. (Baum et al.2015)

Εξωδεκτική αισθητηριακή επεξεργασία

Παρά το γεγονός ότι η περισσότερη έρευνα σχετικά με την αισθητηριακή λειτουργία εστιάζει στην οπτική ή ακουστική επεξεργασία (ενδεχομένως επειδή η σύνδεση με την κοινωνική αλληλεπίδραση είναι πιο εμφανής), η απτική επεξεργασία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κοινωνική ανάπτυξη, υποδεικνύοντας πως μπορεί να αποτελεί μια σημαντική συνιστώσα που πρέπει να μελετηθεί για μεταβολές στη ΔΑΦ. Επιπρόσθετα, οι ανωμαλίες στην απτική ανταπόκριση είναι ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα προβλήματα αισθητηριακής επεξεργασίας που αναφέρονται από γονείς παιδιών με ΔΑΦ.

Άλλες έρευνες υποδεικνύουν ότι οι αισθητηριακές δυσκολίες έχουν προέκταση και στις χημικές αισθήσεις. Οι διαταραχές στη γεύση είναι συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα σε άτομα με ΔΑΦ. Συχνοί παράγοντες για άρνηση φαγητού είναι επίσης η υφή, η πυκνότητα, η γεύση, η μυρωδιά, οι αναμίξεις και το σχήμα.

Ιδιοδεκτική αισθητηριακή επεξεργασία

Πρόσφατη έρευνα υποδεικνύει πως η επικέντρωση σε ιδιοδεκτικές αισθήσεις μπορεί να αποκαλύψουν ενδιαφέρουσες διαφορές μεταξύ ΔΑΦ και τυπικής ανάπτυξης. Διαφορές στην αιθουσαία επεξεργασία και την ιδιοδεκτικότητα είναι δυνατό αντικείμενο παρακολούθησης στη βιβλιογραφία της ΔΑΦ.

Τα άτομα με ΔΑΦ δείχνουν να έχουν μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στην ιδιοδεκτική πληροφορία αλλά φτωχό στατικό έλεγχο. Επιπλέον, έχει φανεί εμπειρικά ότι τα παιδιά με ΔΑΦ εμφανίζουν ενισχυμένη ικανότητα να εντοπίζουν το σφυγμό τους, σε σύγκριση με τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης. (Baum et al.2015)

Κινητικές Διαταραχές

Τυπικές κινητικές διαταραχές που μπορούν να παρατηρηθούν στη ΔΑΦ είναι:

- Καθυστέρηση κινητικών λειτουργιών
- Υποτονία
- Απραξία
- Διαταραχές συντονισμού
- Διαταραχές βάδισης και ισορροπίας
- Βάδισμα στις μύτες
- Άτυπα κινητικά στερεότυπα

ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

Όπως πολλές μελέτες αποδεικνύουν, η «αυτιστική συμπεριφορά» οφείλεται σε οργανική δυσλειτουργία του εγκεφάλου, η οποία ταυτοποιείται και από τις επιληπτικές κρίσεις (1/3 περίπου του ποσοστού των πασχόντων) και τη νοητική αναπηρία η οποία συνδέεται με τη ΔΑΦ στο 40-70% των περιπτώσεων.

Σημαντικά νευρολογικά συμπτώματα που επίσης παρουσιάζονται σε άτομα με ΔΑΦ είναι οι διαταραχές ύπνου, οι διαταραχές λόγου και οι κινητικές διαταραχές (δυσπραξία, αδυναμία κινητικού συντονισμού, προβλήματα στο βάδισμα και αστάθεια).

Σημαντική ώθηση στην έρευνα για τον αυτισμό έχουν δώσει οι ογκομετρικές, οι νευροαπεικονιστικές και οι μελέτες νεκροψίας εγκεφαλικών ιστών, οι οποίες αποκαλύπτουν την παθολογική νευροβιολογία της διαταραχής. (Park et al.2016)

Ογκομετρικές και παθολογοανατομικές ανωμαλίες

Η περίμετρος της κεφαλής παιδιών παρουσιάζει ταχεία αύξηση κατά τη βρεφική ηλικία και αυτό είναι το πλέον επιβεβαιωμένο εύρημα στον αυτισμό.

Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η συνολική διεύρυνση του όγκου του εγκεφάλου σχετίζεται με αυξημένη υποφλοιώδη λευκή ουσία στο μετωπιαίο λοβό και μη φυσιολογική ανάπτυξη στον εγκεφαλικό φλοιό και την αμυγδαλή.

Οι μετρήσεις του όγκου της αμυγδαλής παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών και αυτό οφείλεται στις διαφορετικές ηλικίες των ασθενών της κάθε μελέτης. Ωστόσο, σημαντική μετα-ανάλυση φαίνεται να καταδεικνύει αύξηση του όγκου της αμυγδαλής σε μικρότερες ηλικίες, η οποία όμως δεν παρουσιάζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ανωμαλίες στον όγκο της παρεγκεφαλίδας έχουν αναφερθεί και αφορούν στην πλειοψηφία των ασθενών με ΔΑΦ.

Όσον αφορά στο μεσολόβιο, έχει γενικά μειωμένο μέγεθος σε άτομα με ΔΑΦ. Αυτή η μείωση του μεγέθους μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση συνδεσιμότητας μεταξύ των ημισφαιρίων, και μπορεί να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των γνωσιακών διαταραχών και κλινικών χαρακτηριστικών της ΔΑΦ.

Νέες απεικονιστικές μέθοδοι (DTI, fMRI) έχουν καταδείξει διακοπή των οδών της λευκής ουσίας και αποσύνδεση μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΔΑΦ. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν αποτελέσματα fMRI που αποκαλύπτουν ανώμαλα μοτίβα ενεργοποίησης και συγχρονισμού μεταξύ των διαφόρων περιοχών του φλοιού και του

υποφλοιού. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν τη μείωση των λειτουργικών συνδέσεων κατά τις εργασίες της ομιλίας, της επίλυσης προβλημάτων, της μνήμης εργασίας και της κοινωνικής νόησης. Το πιο αξιόπιστο καταγεγραμμένο εύρημα είναι η μειωμένη ενεργοποίηση της στρακτοειδούς έλικας που οδηγεί τους ανθρώπους με αυτισμό να αναλύουν τα χαρακτηριστικά του προσώπου σαν να είναι αντικείμενο και όχι με το νόημα της έκφρασης.

Ενδείξεις για ανωμαλίες στον όγκο καταγράφονται και στις μελέτες πάχους του φλοιού που περιέχει τη φαιά ουσία. Οι περισσότερες μελέτες έχουν αναφέρει αυξήσεις σε τιμές οι οποίες τείνουν να είναι πιο έντονες σε παιδιά μικρότερης ηλικίας. (Park et al.2016)

Ευρήματα σε κυτταρικό επίπεδο στους νευρώνες

Οι δομικές ανωμαλίες της οργάνωσης του εγκεφαλικού φλοιού, της παρεγκεφαλίδας και άλλων υποφλοιωδών δομών φαίνεται να είναι οι πιο εξέχουσες νευροπαθολογικές διαφοροποιήσεις στη ΔΑΦ.

Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις τύποι παθολογικών ανωμαλιών στη ΔΑΦ:

1. Μείωση των κυττάρων Purkinje
2. Αλλαγές σχετικές με την ηλικία, σε μέγεθος, αριθμό νευρώνων στη διαγώνια ζώνη της έλικας Broca, τους παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες και την κάτω ελαία του προμήκους μυελού
3. Διακοπή της τυπικής ανάπτυξης των νευρώνων του πρόσθιου μεταιχμιακού συστήματος

Εκτός από αυτές τις ανωμαλίες της δομής των κυττάρων, διαφορά φαίνεται να υπάρχει στη δομή και των αριθμό των μικροστηλών του φλοιού σε άτομα με ΔΑΦ. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης πιθανή συσχέτιση της ΔΑΦ με τη λειτουργία των κατοπτρικών νευρώνων.

Παθολογική Νευροχημεία

Συνεχώς εξελισσόμενες είναι οι έρευνες για το ρόλο των ντοπαμινεργικών και γλουταμινεργικών υποδοχέων στη ΔΑΦ. Επίσης οι έρευνες για το ρόλο του χολινεργικού συστήματος, της οξυτοκίνης και γλουταμικού οξέος.

Η παθολογία του γ-αμινοβουτυρικού οξέος φαίνεται να αφορά τον αυτισμό στα πλαίσια των συνδρόμων Angelman και Prader-Willi. (Park et al. 2016)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

1. Θεωρία Παρακλυόμενης Πλαστικότητας

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο εγκέφαλος των αυτιστικών παιδιών εμφανίζει λειτουργικές και μορφολογικές δυσλειτουργίες. Μελέτες με χρήση fMRI έχουν ήδη δείξει σημαντική μείωση στη συνδεσιμότητα μεγάλης απόστασης στους εγκεφάλους ατόμων με ΔΑΦ. Σε μικροδομικό επίπεδο, η αποδιοργάνωση της εγκεφαλικής ανάπτυξης προκαλείται από ανώμαλη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης και της απόπτωσης, καθώς επίσης και από αυξημένη νευρωνική φλεγμονή. (Kana et al.2014)

Πρόσφατα, υπήρξαν ενδείξεις ότι μοτίβα υποσυνδεσιμότητας και υπερσυνδεσιμότητας μπορούν να παρατηρηθούν στον εγκέφαλο αυτιστικών παιδιών. Η διαφορά μεταξύ υπερσυνδεσιμότητας και υποσυνδεσιμότητας εξαρτάται από ηλικιακούς παράγοντες.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο εγκέφαλος ενός ατόμου με ΔΑΦ χαρακτηρίζεται από μορφολογικές ανωμαλίες όπως πρώιμη υπερανάπτυξη δομών του, όπως ο μετωπικός φλοιός, η αμυγδαλή και η παρεγκεφαλίδα. (Fakhouri M.2015)

2. Θεωρία Δυσλειτουργίας Διέγερσης και Καταστολής

Η ισορροπημένη ανάπτυξη των διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των αισθητηριακών και νοητικών δικτύων στον εγκέφαλο. Η ανισορροπία σε αυτή την ανάπτυξη μπορεί να επιφέρει την παθογένεση διαφόρων νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων της ΔΑΦ, της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής.

Στο ώριμο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι GABA-διάμεσοι νευρώνες στέλνουν ανασταλτικές συναπτικές πληροφορίες, ενώ οι γλουταμινεργικοί νευρώνες στέλνουν διεγερτικές πληροφορίες. Οι μεταλλάξεις και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που αυξάνουν τη γλουταμική σηματοδότηση ή μειώνουν τη GABAργική σηματοδότηση μπορούν να οδηγήσουν σε ανισορροπία, και κατ' επέκταση να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ.

Υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ερευνών που αναφέρει πως τα άτομα με ΔΑΦ έχουν υψηλότερο από το φυσιολογικό γλουταμινικό επίπεδο στο αίμα. Η GABA που διαδραματίζει ρόλο κλειδί στη ρύθμιση της νευρωνικής διέγερσης, είναι επίσης διαφορετική σε άτομα με ΔΑΦ, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα διάφορους κλινικούς φαινότυπους, μεταξύ αυτών επιληπτικών κρίσεων και νοητικών αναπηριών. (Takahashi et al, 2012, Fakhouri 2015)

Συμπερασματικά, τα στοιχεία οδηγούν στο ότι υπάρχει μια σαφής διαταραχή στο μηχανισμό γλουταμινικής διέγερσης και στον ανασταλτικό GABA μηχανισμό, στον εγκέφαλο ατόμων με ΔΑΦ. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα γνωστό το πώς αυτές οι συναπτικές πληροφορίες επηρεάζουν το νευρωνικό κύκλωμα και την κοινωνική συμπεριφορά.

3. Θεωρία του νου (Theory of mind- ToM)

Οι μελέτες της θεωρίας του νου έχουν κυριαρχήσει στην έρευνα σε άτομα με ΔΑΦ εδώ και αρκετές δεκαετίες, και έχουν φέρει στο φως σημαντικές δυσκολίες στην ενσωματωμένη πληροφορία πνευματικής κατάστασης.

Η θεωρία του νου είναι η ικανότητα να αντιλαμβάνεται κανείς πνευματικά, υποκειμενικές πνευματικές καταστάσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι σκέψεις, οι επιθυμίες, ανεξάρτητα από το αν οι καταστάσεις αυτές είναι πραγματικές. Η θεωρία του νου αναπτύσσεται νωρίς σε παιδιά χωρίς αναπηρίες, αλλά καθυστερεί σημαντικά σε παιδιά με ΔΑΦ.

Πράγματι, τα παιδιά με ΔΑΦ γενικά αποτυγχάνουν την πρώτη φορά στην εξέταση της θεωρίας του νου, η οποία απαιτεί από αυτά να κατανοούν ότι οι άλλοι μπορούν να έχουν πεποιθήσεις για τον κόσμο που μπορεί να είναι αποκλίνουσες ή λανθασμένες. Η αποτυχία σε αυτή την εξέταση μπορεί να εξηγήσει τη δυσκολία στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία που παρατηρείται στα άτομα με ΔΑΦ.

Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει μια κοινωνικο-συναισθηματική εξήγηση, ότι η ανικανότητα στη θεωρία του νου στα άτομα με ΔΑΦ οφείλεται στη διαστρέβλωση της ικανότητας να αναγνωρίζουν και να αποκρίνονται σε συναισθήματα. (Moran et al.2011, Fakhouri 2015)

4. Κατοπτρικοί νευρώνες και ΔΑΦ

Υπάρχουν συσσωρευμένα στοιχεία που αναδεικνύουν τη σημασία των κατοπτρικών νευρώνων στη νευροπαθολογία της ΔΑΦ. Οι κατοπτρικοί νευρώνες είναι εγκεφαλικά κύτταρα που ενεργοποιούνται όταν ένα άτομο εκτελεί μια συγκεκριμένη δραστηριότητα, αλλά επίσης όταν η δραστηριότητα αυτή παρατηρείται. Εμπλέκονται σε πάρα πολλές λειτουργίες, μεταξύ αυτών την αναγνώριση κινητικών δράσεων από άλλους και τη ρύθμιση και απόδοση κοινωνικών, συναισθηματικών και γνωστικών καθηκόντων.

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι μια δυσλειτουργία στο κατοπτρικό νευρωνικό σύστημα, μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνικές και γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με ΔΑΦ.

Το κατοπτρικό νευρωνικό σύστημα δίνει τη δυνατότητα στα άτομα να καταλαβαίνουν τις πράξεις των άλλων, και να διευκολύνουν τις κοινωνικές γνωστικές λειτουργίες, όπως η ενσυναίσθηση και οι συναισθηματικές καταστάσεις.

Είναι επίσης γνωστό πως οι κατοπτρικοί νευρώνες ενισχύουν τη συνεργασία μεταξύ του κινητικού φλοιού και των υψηλότερων περιοχών οπτικής επεξεργασίας, και εμπλέκονται στο λόγο, τη μνήμη, και το σχεδιασμό κινήσεων.

Έχει βρεθεί πως η δραστηριότητα των κατοπτρικών νευρώνων είναι διαφορετική σε παιδιά με ΔΑΦ , και αυτό τους αποτρέπει από το να καταλαβαίνουν τις πράξεις των άλλων. (Gallese et al. 2013, Fakhouri 2015)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Διαγνωστικά εργαλεία

Αρκετά διαγνωστικά σταθμισμένα τεστ έχουν αναπτυχθεί για την καλύτερη αξιολόγηση των συμπεριφορικών χαρακτηριστικών των παιδιών με ΔΑΦ.

ADOS: Σταθμισμένο διαγνωστικό εργαλείο παρακολούθησης το οποίο βοηθά στο να αξιολογηθούν τα κοινωνικά και επικοινωνιακά ελλείμματα που σχετίζονται με συμπεριφορές σχετιζόμενες με ΔΑΦ. Περιλαμβάνει την παρατήρηση ενός υποκειμένου ενώ εκτελεί φανταστικές δραστηριότητες και κοινωνικές διαδικασίες που φυσιολογικά θα αποτελούσε αυθόρμητη συμπεριφορά.

ADI-R: Περιλαμβάνει ημι-δομημένη συνέντευξη που διεξάγεται με τους γονείς με σκοπό να ανιχνευθούν ανωμαλίες που συνάδουν με διαταραχές στις γλωσσικές, κοινωνικές, συμπεριφορικές και γνωστικές λειτουργίες.

CARS (Childhood Autism Rating Scale): Κλίμακα συμπεριφορικής κατηγοριοποίησης, που εξυπηρετεί ως χρήσιμο εργαλείο στη διάκριση της ΔΑΦ από τις άλλες αναπτυξιακές διαταραχές όπως η νοητική αναπηρία και PDD-NOS. Χρησιμοποιείται επίσης για να περιγραφεί ποιοτικά η σοβαρότητα της διαταραχής του παιδιού με βάση την άμεση συμπεριφορική παρατήρηση και τη χρήση σταθμισμένων διαγνωστικών κριτηρίων. (Vorstman et al. 2017)

Η κατηγοριοποίηση των διαταραχών κατά τη διάγνωση, γίνεται με βάση τα κριτήρια του DSM-V και του ICD-10. (Vorstman et al. 2017)

Σταθμισμένα διαγνωστικά τεστ για τη ΔΑΦ
Checklist for Autism in Toddlers (CH.A.T.)
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CH.A.T.)
Autism Diagnostic Interview (ADI)
Autism Diagnostic Interview -Revised (ADI-R)
Childhood Autism Rating Scale (C.A.R.S.)
Gilliam Autism Rating Scale (G.A.R.S.)
Bayley Scale for Infant and Toddlers Development (B.S.D.I.)
Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS)
Social Communication Questionnaire (SCQ)
Αναθεωρημένο Ψυχοεκπαιδευτικό Προφίλ (PEP-R)

Πίνακας 3: Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα σταθμισμένα τεστ αξιολόγησης ΔΑΦ (Vorstman et al. 2017)

2. Διαγνωστικοί δείκτες

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός ερευνών κατευθύνεται προς την ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων δεικτών ως καλύτερη κλινική διάγνωση της ΔΑΦ.

Δείκτης μπορεί να είναι μια μεταβλητή που εμπλέκεται στη συμπτωματολογία της διαταραχής που αφορά όλα τα άτομα που τη φέρουν. Μπορεί να μετρηθεί απευθείας από ένα συγκεκριμένο ασθενή, χρησιμοποιώντας ευαίσθητες και αξιόπιστες ποσοτικές μεθόδους. Διάφορα μόρια που θα μπορούσαν να δράσουν ως πιθανοί δείκτες για τη διάγνωση της ΔΑΦ έχουν ταυτοποιηθεί, και περιλαμβάνουν νευροδιαβιβαστές όπως η GABA, η γλουταμίνη και η σεροτονίνη (5-HT).

Για παράδειγμα, το επίπεδο σεροτονίνης στο αίμα, που αποτελεί τον πρώτο δείκτη που ταυτοποιήθηκε σε άτομα με ΔΑΦ, έχει βρεθεί αυξημένο σε ποσοστό περισσότερο του 25% των αυτιστικών ατόμων. Με δεδομένο ότι η σεροτονίνη διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση των συμπεριφορικών, αυτόνομων και γνωστικών λειτουργιών, δεν προκαλεί εντύπωση ότι το επίπεδό της ανευρίσκεται μη φυσιολογικό σε άτομα με ΔΑΦ. Άλλοι βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με τη διάγνωση ΔΑΦ είναι ουσίες του ουροποιητικού που είναι κυρίως τρυπτοφανικοί και νικοτινικοί μεταβολίτες.

Ορμονικοί και ανοσοβιολογικοί βιοδείκτες έχουν επίσης αποδειχτεί αποτελεσματικοί στην ανίχνευση της ΔΑΦ. Οι ενδείξεις υποστηρίζουν πως η ΔΑΦ χαρακτηρίζεται από τροποποιημένο επίπεδο ορμονών, συμπεριλαμβανομένων της ντοπαμίνης και της οξυτοκίνης, που είναι σημαντικοί νευρορρυθμιστές στον εγκέφαλο. Με τη χρήση PET τομογραφίας, βρέθηκε ότι το ντοπαμινεργικό σύστημα είναι διαφορετικό στον εγκέφαλο παιδιών με ΔΑΦ, και κυρίως στο προμετωπιαίο φλοιό, την περιοχή που σχετίζεται με την επιβράβευση και τα κίνητρα. Επιπροσθέτως, η οξυτοκίνη, η ορμόνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, ανιχνεύεται σε αυξημένο επίπεδο στο πλάσμα σε άτομα με συμπεριφορικά και νευροαναπτυξιακά προβλήματα σχετιζόμενα με ΔΑΦ.

Η παρουσία ανοσοβιολογικών δεικτών, όπως κυτοκίνες φλεγμονών και αυτοαντισώματα, επίσης σχετίζονται με τα υποκείμενα χαρακτηριστικά των νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Αυξημένη παραγωγή των προφλεγμονοδών κυτοκινών όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού άλφα (TGF- α 1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF α), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη 10 (IL-10) παρατηρούνται συχνά σε αυτιστικά άτομα και μπορούν να μετρηθούν και από εγκεφαλικούς ιστούς και από δείγματα αίματος. (Vorstman et al.2017)

3. Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι

Με την εξέλιξη των νευροαπεικονιστικών μεθόδων, είναι πλέον καλά εδραιωμένο το γεγονός ότι η μειωμένη εγκεφαλική συνδεσιμότητα είναι ένα από τα υποκείμενα χαρακτηριστικά των συμπτωμάτων της ΔΑΦ. Σε άτομα με ΔΑΦ, μειωμένη μετωπο-παραρειακή συνδεσιμότητα έχει παρατηρηθεί σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου με τη χρήση fMRI, και σχετίζεται με τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό δυσχερειών στην ενεργοποίηση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών κατά τη διάρκεια γνωστικών εργασιών, όπως της κάτω και μέσης μετωπιαίας έλικας, και των βασικών γαγγλίων.

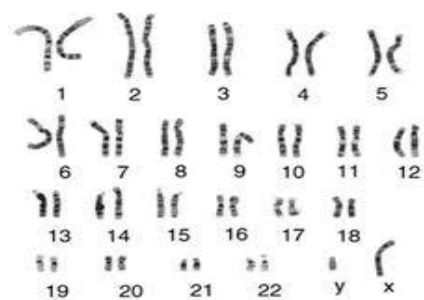
Άλλα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη μελλοντικής διάγνωσης ΔΑΦ σε παιδιά είναι η MRI (structural magnetic resonance imaging), η DTI (Diffusion Tensor Imaging), η οποία παρέχει πληροφορίες για το μέγεθος του εγκεφάλου και τη δομή της λευκής ουσίας.

Με την ανάπτυξη των τεχνικών μορφομετρικής ανάλυσης, όπως τα 3D DSMs (μοντέλα επιφανειακής πυκνότητας) του σχήματος του προσώπου, οι επιστήμονες είναι σε θέση να αναγνωρίζουν με ακρίβεια το φαινότυπο του προσώπου των ατόμων με ΔΑΦ. Αυτό εξυπηρετεί τους κλινικούς γιατρούς στη διάκριση των προσώπων παιδιών με ΔΑΦ και παιδιών τυπικής ανάπτυξης. Επειδή η ανάπτυξη του προσώπου και του εγκεφάλου είναι στενά συνδεδεμένες, ανωμαλίες στη μορφολογία του προσώπου συνήθως υποδεικνύουν δυσλειτουργία στην εγκεφαλική ανάπτυξη. (Vorstman et al 2017)

4. Κυτταρογενετικές/Μοριακές μέθοδοι

Καρυότυπος

Από το 1970 που τα χρωμοσώματα έγιναν ανιχνεύσιμα και ορατά, ο καρυότυπος χρησιμοποιείται για τη μελέτη κλινικών συνδρόμων. Αυτή η, εξαρτώμενη από τον ειδικό, τεχνική επιτρέπει την αναγνώριση αριθμητικών και δομικών (>5-7Mb σε μέγεθος) ατυπιών των χρωμοσωμάτων.



Εικόνα 7: Κλασσικός Καρυότυπος

Διαθέσιμη

στο: <https://en.wikipedia.org/wiki/Karyotype>

otype

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

Η χρήση σημασμένων DNA ανιχνευτών που υβριδίζονται σε γενομικούς στόχους, βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία του εντοπισμού των μικρών χρωμοσωμικών ανακατατάξεων σε συγκεκριμένες περιοχές. Ο συνδυασμός των παρατηρήσεων που εξασφαλίστηκε από τον καρυότυπο και τη FISH προσέφερε την πρώτη παρατήρηση της γενετικής ετερογένειας των ΔΑΦ.

CMA (Chromosomal microarray technology)

Η χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες περιλαμβάνει την ανάλυση με μικροσυστοιχίες συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού (Array Comparative Genomic Hybridization- aCGH).

Η CMA χρησιμοποιείται πολύ σε περιπτώσεις νευροαναπτυξιακών διαταραχών και συγγενών ανωμαλιών για την ανίχνευση μικροανακατατάξεων (ελλειμμάτων και διπλασιασμών) που έχουν κλινική σημασία. Η διακριτική της ικανότητα είναι 5-10Kb, δηλαδή περίπου 1000 φορές υψηλότερη από εκείνη του καρυότυπου. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν τη CMA ως μέρος της πρώτης γραμμής αξιολόγησης για παιδιά με αναπτυξιακή διαταραχή ή ΔΑΦ. (Vorstman et al.2017)

Πίνακας 4: Κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Medical Genetics (Vorstman et al.2017)

Κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική γενετική εξέταση στη ΔΑΦ
1. Οικογενειακό ιστορικό τριών γενεών
2. Λεπτομερής εξέταση για να ταυτοποιηθούν γνωστά σύνδρομα
3. Χρωμοσωμικές μικροσυστοιχίες Ολιγονουκλεοτιδικός συστοιχιακός συγκριτικός υβριδισμός ή πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου
Εξειδικευμένες φαινοτυπικά εξετάσεις: Άρρενες: 1) Ανάλυση DNA για σύνδρομο Εύθραυστου Χ 2) Αλληλούχιση MECP2 (αν υπάρχουν συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά) Θήλεα: 1) Αλληλούχιση MECP2 2) Ανάλυση DNA για σύνδρομο Εύθραυστου Χ αν υπάρχουν συγκεκριμένα συμπτώματα ή οικογενειακό ιστορικό Μακροκεφαλία: PTEN Sequencing

NGS (Next Generation Sequencing)

Ο όρος Next Generation Sequencing χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια συλλογή από τεχνολογίες αλληλούχισης υψηλής ανάλυσης, που επιτρέπει στους κλινικούς επιστήμονες να εξετάζουν μεγαλύτερες ποσότητες γενετικού υλικού με χαμηλότερο κόστος σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους αλληλούχισης.

Η NGS εντοπίζει μεταλλάξεις στην αλληλουχία γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που μπορεί να υπάρχουν σε παιδιά με ΔΑΦ, ενώ απουσιάζουν σε άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Τυπικά χρησιμοποιείται για να εντοπίζει CNVs.

Η τεχνολογία NGS χωρίζεται πρακτικά σε τρεις υποκατηγορίες, όπου η κάθε μία φέρει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Αυτές οι τεχνικές ποικίλλουν σε επίπεδο γενετικής κάλυψης (το μέγεθος του αλληλουχούμενου στόχου, από ένα έως λίγα γονίδια μέχρι ολόκληρο το γονιδίωμα), και γενετική ανάλυση (ευαισθησία στον εντοπισμό παραλλαγών ανά αλληλουχούμενο στόχο). Συνήθως όταν το μέγεθος του στόχου αλληλούχισης αυξάνεται, τόσο αυξάνεται ο αριθμός των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών παραλλαγών. (Ungar, 2015)

Πίνακας 5: Τεχνικές Next Generation Sequencing (Ungar, 2015)

Τεχνική	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Πάνελ Στοχευμένων Γονιδίων (Targeted Gene Panels)	<ul style="list-style-type: none"> - Υψηλότερη ανάλυση από όλες τις προσεγγίσεις της NGS - Περιέχει έναν αριθμό καλά-χαρακτηριζόμενων γονιδίων σχετ. με ΔΑΦ 	Αδυναμία ανίχνευσης παραλλαγών που δεν περιλαμβάνονται στο πάνελ
Αλληλούχιση Όλων των εξωνίων (Whole Exome Sequencing)	Υπολογίζεται πως εντοπίζει την πλειοψηφία των παραλλαγών που καλύπτουν ασθένειες	Αδυναμία εντοπισμού παραλλαγών σε μη κωδικοποιούμενες περιοχές
Αλληλούχιση Ολόκληρου Γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing)	Μέγιστη κάλυψη του γονιδιώματος (κωδικοποιούμενες και μη κωδικοποιούμενες περιοχές)	<ul style="list-style-type: none"> - Χαμηλότερη Ανάλυση από τις τεχνικές NGS - Υψηλότερο κόστος από το WES

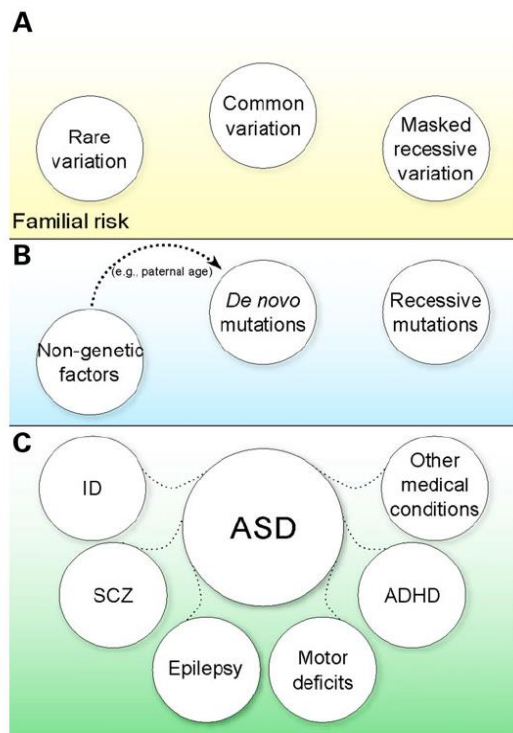
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχουν ενδείξεις και αποδείξεις, άμεσες και έμμεσες, ότι υπάρχει γενετικό υπόβαθρο στη ΔΑΦ. Στις έμμεσες ενδείξεις περιλαμβάνεται η παρατήρηση ότι τα παιδιά που έχουν ένα μεγαλύτερο αδερφό με ΔΑΦ είναι δέκα φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν ΔΑΦ και τα ίδια, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, γεγονός που αποτελεί την κληρονομησιμότητα (heritability). Για τους δίδυμους η κληρονομησιμότητα είναι ακόμα υψηλότερη.

Άμεσες ενδείξεις προέρχονται από διάφορες προσεγγίσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μελέτη των μονογονιδιακών συνδρόμων με αυτιστικά συμπεριφορικά χαρακτηριστικά. Τα σύνδρομα θα περιγραφούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

Ωστόσο ένα μικρό ποσοστό των συνολικών περιπτώσεων ΔΑΦ είναι συνδρομικό. Για αυτό το λόγο οι ερευνητές αξιολογούν το γενετικό κίνδυνο για μη συνδρομικές περιπτώσεις. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η ΔΑΦ είναι η κύρια διάγνωση και όχι δευτεροπαθής σε κάποιο σύνδρομο.

Οι δύο κυριότερες κατηγορίες μελέτης γενετικού κινδύνου για μη συνδρομική ΔΑΦ περιλαμβάνουν τη γονιδιακή συσχέτιση και τις αναλύσεις ολόκληρου γονιδιώματος. Οι μελέτες συσχέτισης γονιδίου εστιάζουν στις σχέσεις μεταξύ της εμφάνισης του φαινότυπου ΔΑΦ και συγκεκριμένων γενετικών περιοχών. Αυτές οι περιοχές (υποψήφια γονίδια) επιλέγονται συνήθως στη βάση της a priori υπόθεσης, υπολογίζοντας τον πιθανό τους ρόλο στις πτυχές της νευρογένεσης που είναι πιθανό να σχετίζονται με τη ΔΑΦ, ιδίως την ελλιπή συναπτική λειτουργία ή μη φυσιολογική εγκεφαλική συνδεσιμότητα. Στις έρευνες σύνδεσης ολόκληρου γονιδιώματος, η γενετική ποικιλία μέσα στο γονιδίωμα, στην οποία περιλαμβάνονται σπάνιες και συνηθισμένες κληρονομήσιμες και de novo μεταλλάξεις, αξιολογούνται για πιθανή συσχέτιση με τη ΔΑΦ.



Εικόνα 8: Γενετική συνεισφορά στη ΔΑΦ και στις παθήσεις συννοσηρότητας (De Rubeis S., Buxbaum J., 2015)

Το γενετικό υπόβαθρο των ΔΑΦ εμπλέκει μια σειρά διαφορετικών παραγόντων, όπως γονιδιακές μεταλλάξεις, πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNPs), πολυμορφισμούς επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών (CNVs) και επιγενετικές αλλαγές. (Waye & Cheng, 2017)

Η κλινική αναγνώριση των γνωστών φαινοτύπων, που οδηγεί σε στοχευμένη μοριακή διαγνωστική προσέγγιση, έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη αντίληψη σχετικά με την πρόγνωση και την πιθανότητα εμφάνισης. Οι φαινότυποι της διαταραχής αυτιστικού φάσματος που οφείλονται σε γενετικές τροποποιήσεις, μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις υποκατηγορίες:

1. Κυτταρογενετικές ατυπίες που μπορούν να ανιχνευθούν μέσω του συμβατικού καρυότυπου. Μέσα σε αυτές περιλαμβάνονται τα σύνδρομα Turner και Down, καθώς και αλλαγές σε μεγάλα τμήματα χρωμοσωμάτων που σχετίζονται με τη ΔΑΦ.
2. Μονογονιδιακά νοσήματα (<5%)
3. CNV's (10-35% των περιπτώσεων)

Από το Δεκέμβριο του 2016, περισσότερα από 800 γονίδια συμπεριλαμβάνονται στην AutDB, και την SFARI Gene, βάσεις δεδομένων που περιλαμβάνουν γονίδια που εμπλέκονται στη ΔΑΦ. Η ισχύς των ενδείξεων που υποστηρίζουν το καθένα από αυτά ποικίλλει αρκετά. Τον Ιανουάριο του 2018, η βάση αυτή αριθμεί πάνω από 990 γονίδια και 2223 CNVs.

Καθώς η γενετική ποικιλομορφία στη ΔΑΦ αντικατοπτρίζει την φαινοτυπική ποικιλία, προέκυψαν κάποια επαναλαμβανόμενα μοτίβα σε μεταλλαγμένα γονίδια, που εκφράζονται σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς, στους οποίους οι σχετιζόμενες με αυτά πρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό λειτουργικό ρόλο στο νευρικό σύστημα. Αυτά τα σημεία μοριακής σύγκλισης είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι για πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. (Waye & Cheng, 2017)

Μελέτες Διδύμων και οικογενειών με ΔΑΦ

Με βάση μελέτες που έχουν δημοσιευτεί από το 1977 μέχρι σήμερα, οι ερευνητές υπολογίζουν τη γενετική και περιβαλλοντική συνεισφορά στη ΔΑΦ. Το 1977, η πρώτη μελέτη διδύμων με αυτισμό από τους Folstein και Rutter περιελάμβανε 11 ομοζυγωτικούς (MZ) και 10 διζυγωτικούς δίδυμους (DZ). Αυτή η μελέτη έδειξε πως οι ομοζυγωτικοί δίδυμοι είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν και οι δυο αυτισμό (36%) σε σύγκριση με το 0% των διζυγωτικών διδύμων.

Όταν χρησιμοποιήθηκε ο «διευρυμένος αυτιστικός φαινότυπος» το ποσοστό εκτοξεύτηκε στο 92% για τους ομοζυγωτικούς διδύμους και στο 10% για τους διζυγωτικούς (Bailey κ.α. 1995).

Μεταξύ του 2005 και του 2009, τρεις μελέτες διδύμων με σχετικά μεγάλες ομάδες διδύμων (285-3419) ανέφεραν μεγάλα ποσοστά εμφάνισης ΔΑΦ και στους δύο διδύμους για τους ομοζυγωτικούς (77-95%) σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς διδύμους (31%). (Ronald et al.2005, Taniat et al.2008, Rosenberg et al.2009). Το συμπέρασμα ήταν, ότι το ποσοστό για τους ομοζυγωτικούς διδύμους ήταν όμοιο, ενώ για τους διζυγωτικούς ήταν υψηλότερο.

Το 2010, οι Lichtenstein κ.α. ανέφεραν ένα σχετικά χαμηλό ποσοστό συμφωνίας στους ομοζυγωτικούς διδύμους (39%) και 15% για τους διζυγωτικούς. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε στις μελέτες που χρησιμοποίησαν τον «Διευρυμένο Αυτιστικό Φαινότυπο», όλοι οι ομοζυγωτικοί δίδυμοι που δεν εμφάνιζαν αυτισμό, είχαν συμπτώματα ESSENCE (NA, ΔΕΠ-Υ, καθυστέρηση λόγου κ.α.).

Συνοψίζοντας, όταν όλες οι μελέτες διδύμων καταμετρηθούν, δίνουν ποσοστό συνεισφοράς για ΔΑΦ περίπου 45% για τους ομοζυγωτικούς και 16% για τους διζυγωτικούς διδύμους.

Οι μελέτες οικογενειών επίσης έδειξαν ότι ο κίνδυνος για το δεύτερο παιδί οικογένειας με πρώτο παιδί με ΔΑΦ αυξάνεται ανάλογα με τα κοινά στοιχεία γονιδιώματος που μοιράζεται το άτομο με κάποιον πάσχοντα αδερφό ή γονέα (Constantino et al. 2010, Risch et al. 2014, Sandin et al.2014).

Σε μελέτη δείγματος πληθυσμού 14516 παιδιών που διαγνώστηκαν με ΔΑΦ (σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό) ο σχετικός κίνδυνος ΔΑΦ υπολογίστηκε στο 153 για ομοζυγωτικούς διδύμους, στο 8,2 για διζυγωτικούς διδύμους, στο 10,3 για αδέρφια, 3,3 για ετεροθαλή αδέρφια με την ίδια μητέρα και στο 2,9 για ετεροθαλή αδέρφια με τον ίδιο πατέρα, και στο 2 για ξαδέρφια.

Το 1995, βασιζόμενοι σε μια μελέτη διδύμων, οι Bailey κ.α. υπολόγισαν την κληρονομησιμότητα της ΔΑΦ να υπάρχει σε ποσοστό 91-93%. Από τότε, ο υπολογισμός της κληρονομησιμότητας διαφέρει από τη μια μελέτη στην άλλη, αλλά η γενετική ποικιλομορφία έχει υπολογιστεί από 38% μέχρι 90% της φαινοτυπικής ποικιλομορφίας (Hallymayer et al. 2011, Ronald an Hoekstra 2011, Sandin et al,2014).

Γονίδια που σχετίζονται με ΔΑΦ

Γονίδιο OXT

Η οξυτοκίνη είναι μία υποφυσιακή νευροπεπτιδική ορμόνη που μπορεί να ρυθμίσει μια ευρεία ποικιλία νευροδιαβιβαστών και νευρορρυθμιστικών δραστηριοτήτων. Η γενετική ποικιλομορφία στο γονίδιο OXT έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της ΔΑΦ, κάτι που βοηθά να διακρίνονται οι υποκατηγορίες του φάσματος. (Waye& Cheng,2017)

Γονίδιο SHANK3

Θεωρείται ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SHANK3 συνεισφέρουν περίπου στο 1% των περιπτώσεων ΔΑΦ και οι ασθενείς βρέθηκαν επίσης να έχουν ανεπάρκεια ψευδαργύρου, και χαμηλή έκφραση εντεροκυτταρικού μεταφορέα ψευδαργύρου.

Το γονίδιο SHANK3 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη-ικρίωμα που είναι σημαντική για την ανάπτυξη και λειτουργία των συνάψεων , ρυθμίζοντας τη συνδεσμολογία των μετασυναπτικών μακρομοριακών συμπλεγμάτων σηματοδότησης. (Waye& Cheng,2017)

Γονίδιο CASPR2

Η κοντακτίνη και το αντίσωμα αντίδρασης CASPR2 έχουν βρεθεί σε μητέρες παιδιών με ΔΑΦ, και μια μελέτη που δείχνει θεραπεία σε ποντίκια με μονοκλωνικά εγκεφαλικά αντισώματα CASPR2 οδηγούσε σε φαινότυπο ΔΑΦ. Το αντίσωμα αυτό προσδένεται στην CASPR2 και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δενδριτική συνδεσιμότητα και μείωση στον αριθμό ανασταλτικών νευρώνων στον ιππόκαμπο. (Waye& Cheng,2017)

Γονίδιο CHRNA7

Μια παθογενετική έλλειψη ή διπλασιασμός στο χρωμόσωμα 15q13.3 (CHRNA7) που συνήθως αποκαλύπτονται μετά από κλινική ανάλυση CMA, έχει επίσης προταθεί ως περιοχή που σχετίζεται με τη ΔΑΦ. Εκτός των γονιδίων που κωδικοποιούν νευρωνικές πρωτεΐνες (αυτά που προαναφέρθηκαν) η οργάνωση των χρωμοσωμάτων και τα μη κωδικοποιούντα ρυθμιστικά στοιχεία μπορούν επίσης να έχουν κάποια επίδραση στην ανάπτυξη του ανθρώπινου εγκεφάλου. (Waye& Cheng,2017)

Γονίδιο TPH2

Το G αλληλίο της rs2129575 στο γονίδιο TPH2 σχετίζεται με σχετικά ήπια κλινικά συμπτώματα σε άτομα με ΔΑΦ σε πληθυσμό στην Ιαπωνία και Κορέα. Θεωρείται ότι προκαλεί δυσλειτουργία στο σύστημα σεροτονίνης. (Waye& Cheng,2017)

Γονίδια Νευρογλίνης (NLGN)

Πέντε NLGN έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα και εντοπίζονται:

- Στο 3q26 (NLGN1)
- Στο 17p13 (NLGN2)
- Στο Χq13 (NLGN3)
- Στο Χp22.3 (NLGN 4)
- Στο Υq11.2 (NLGN4Y)

Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν μια ομάδα από μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, τις νευρογλίνες, απαραίτητες για το σχηματισμό λειτουργικών νευρικών συνάψεων. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν διαφοροποιήσεις σε αυτά τα γονίδια σε άτομα με ΔΑΦ, υποδεικνύοντας ότι ελλείψεις στη συναπτογένεση μπορεί να προδιαθέτουν για ΔΑΦ. (Waye& Cheng,2017)

Πίνακας 6: Γνωστά σχετιζόμενα με ΔΑΦ γονίδια και η λειτουργία τους (Waye& Cheng,2017)

Γονίδιο	Πρωτεϊνική λειτουργία
<i>ADNP</i>	Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο, μεταγραφικός παράγων
<i>ANK2</i>	Πρωτεΐνη κυτταροσκελετού και κυτταρικής μεμβράνης
<i>ARID1B</i>	Εξαρτώμενη από ATP χρωματινική αναδιαμόρφωση
<i>ASH1L</i>	Μεταγραφικός ενεργοποιητής, συνάψεις κυττάρων
<i>ASXL3</i>	Πιθανός ρυθμιστής μεταγραφής
<i>CHD8</i>	Μεταγραφικός καταστολέας, εμπλέκεται στην πρώιμη ανάπτυξη
<i>DYRK1A</i>	Πρωτεϊνική κινάση, εμπλέκεται στη σηματοδότηση και πρώιμη ανάπτυξη
<i>GRIN2B</i>	Υποδοχέας γλουταμινικού οξέος, εμπλέκεται στη συναπτική μεταβίβαση
<i>POGZ</i>	Πιθανός μεταθετικός και μεταγραφικός παράγων
<i>PTEN</i>	Καταστολέας όγκων, εμπλέκεται στη σηματοδότηση και μιτοχονδριακή λειτουργία
<i>SCN2A</i>	Κανάλι νατρίου, εκφράζεται στον εγκέφαλο
<i>SETD5</i>	Πιθανώς χρωματινική πρωτεΐνη
<i>SHANK3</i>	Μετασυναπτική πρωτεΐνη ικρίωμα πυκνών συνάψεων
<i>SUV420H1</i>	Πιθανώς χρωματινική πρωτεΐνη
<i>SYNGAP1</i>	Μετασυναπτική πρωτεΐνη πυκνών συνάψεων
<i>TBR1</i>	Πιθανώς μεταγραφικός παράγων, σχετίζεται με πρώιμη φλοιική ανάπτυξη

De novo ποικιλομορφία

Είναι γνωστό πως κάθε άνθρωπος κληρονομεί περίπου τη μισή γενετική του πληροφορία από τη μητέρα του και την άλλη μισή από τον πατέρα του. Ωστόσο, ένα μικρό ποσοστό αλλαγών, που αναφέρονται ως *de novo* μεταλλάξεις (DNM), δεν υπάρχουν στο γονιδίωμα του κάθε γονέα. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι είτε καινούργιες που δημιουργήθηκαν κατά τη γαμετογένεση ή έγιναν πολύ νωρίς, στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, οπότε και είναι μοναδικές για το παιδί σε σύγκριση με κάποιο γονέα. Οι DNM ποικίλλουν σε μέγεθος και κυμαίνονται από αλλαγή/-ες ενός νουκλεοτιδίου ως και σε μεγάλα (>50 kbp) γενετικά ελλείμματα, διπλασιασμούς ή αμοιβαίες μετατοπίσεις. Λάθη κατά την αντιγραφή του DNA, που δε διορθώνονται από τους αντίστοιχους μηχανισμούς, ή λάθη στον ανασυνδυασμό μπορούν να οδηγήσουν σε DNMs.

Παρόλο που DNMs μπορούν να συμβούν οπουδήποτε στο γονιδίωμα, στα εξώνια (τις κωδικοποιούσες περιοχές των πρωτεϊνών στο γονιδίωμα) γίνεται η πρώτη εξέταση όταν μελετάται η διαταραχή.

Η συνεισφορά των *de novo* τροποποιήσεων στην πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΦ εντοπίστηκε μέσω του WES (Whole Exome Sequencing) όπου μελετώνται οι περιοχές που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες συνολικά αποτελούν το 1-2% του γονιδιώματος. Η σπανιότητα αυτών των συμβάντων σε συγκεκριμένα γονίδια σημαίνει πως είναι απαραίτητο να δημιουργηθούν μοντέλα που να προβάλλουν τη σχέση γονιδίου-πάθησης κυρίως σε περιπτώσεις γονιδίων στα οποία πολλαπλές *de novo* αλλαγές έχουν βρεθεί σε διαγνώσεις ΔΑΦ. (Wilfert et al.2017)

Παραλλαγές Επαναλαμβανόμενων Αλληλουχιών (CNVs)

Τα CNVs (Copy number variation) - πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων είναι πολυμορφικά τμήματα του γονιδιωματικού DNA που μπορεί να ποικίλουν από μερικές εκατοντάδες μέχρι λίγα εκατομμύρια βάσεις, και ο αριθμός των επαναλήψεων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων σε επίπεδο πληθυσμού. Ειδικότερα, πρόκειται για διπλασιασμούς ή ελλείψεις αριθμού από ζεύγη βάσεων (>1 kbp).

Μωσαϊκισμός CNV: Ελλείψεις ή διπλασιασμοί που συμβαίνουν μόνο σε μια υποκατηγορία κυττάρων στο σώμα.

Τα CNVs μπορούμε να τα κατατάξουμε σε δύο γενικές κατηγορίες: τις βραχείες επαναλήψεις και τις μακρές επαναλήψεις. Ωστόσο δεν υπάρχουν σαφή όρια διαχωρισμού

των δυο κατηγοριών και η ταξινόμηση εξαρτάται από την περιοχή ενδιαφέροντος. Οι βραχείες επαναλήψεις περιλαμβάνουν κυρίως δινουκλεοτιδικές και τρινουκλεοτιδικές επαναλήψεις. Οι μακρές επαναλήψεις περιλαμβάνουν επαναλήψεις ολόκληρων γονιδίων.

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν πως η βαρύτητα της νευροαναπτυξιακής διαταραχής αυξάνεται με το φόρτο των αυξανόμενων CNVs. Παρά τα δεδομένα όμως, η πεποίθηση ότι πολλά CNVs μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση συγκεκριμένου φαινοτύπου είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Η συνύπαρξη και αλληλεπίδραση πολλών CNVs που οδηγούν στην εμφάνιση συγκεκριμένου φαινοτύπου καλείται «φαινόμενο “ένας για όλους και όλοι για έναν”» (Wilfert et al.2017).

Παραλλαγές ενός Νουκλεοτιδίου (SNVs)

Οι παραλλαγές ενός νουκλεοτιδίου (SNVs) είναι αλλαγές σε ένα ζεύγος βάσεων στο γονιδίωμα.

Μωσαϊκισμός SNV: Αλλαγές σε ζεύγος βάσεων που συμβαίνουν μόνο σε μια υποκατηγορία κυττάρων στο σώμα, πολλές φορές αναφέρονται και ως σωματικές μεταλλάξεις.

Πολυμορφισμοί ενός Νουκλεοτιδίου (SNPs)

Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου είναι παρόμοιοι με τις SNVs με μόνη διαφορά ότι εντοπίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα πληθυσμού. (Wilfert et al.2017)

Ισοζυγισμένες Χρωμοσωμικές Ανακατατάξεις (Balanced Chromosomal Rearrangements-BCR)

Σε αντίθεση με το μεγάλο αριθμό μελετών CNV στη ΔΑΦ, υπάρχουν λίγες πολύτιμες μελέτες που αξιολογούν το φαινόμενο των ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών μεταθέσεων. Αυτός ο τύπος δομικής παραλλαγής μπορεί να περιλαμβάνει ισοζυγισμένες μεταθέσεις, αναστροφές, ή περιπτώσεις εισαγωγής/αφαίρεσης, και σε κάθε περίπτωση ένα ή περισσότερα γονίδια μπορεί να υποστούν αλλαγές (θραύσεις, ανακατατάξεις κ.α.) στα σημεία θραύσης με ένα σχετικά ισορροπημένο τρόπο. Οι BCR έχουν ταυτοποιηθεί κυτταρογενετικά. (Talkowsky et al.2014)

Οι Talkowski κ.α. πρόσφατα πραγματοποίησαν την πρώτη μεγάλης-κλίμακας μελέτη αλληλούχισης επαναλαμβανόμενων BCR, που αποκάλυψε μεγάλο σύμπλεγμα χρωμοσωμικής αρχιτεκτονικής που σχετίζεται με κάποια BCR στη ΔΑΦ. (Talkowsky et al.2014)

Μεταγενέστερη αλληλούχιση των *de novo* BCRs που σχετίζονται με τη ΔΑΦ και τους σχετιζόμενους νευροαναπτυξιακούς φαινότυπους, έχει αποκαλύψει ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων των οποίων η διακοπή της συνέχειας μπορεί να συνεισφέρει θεωρητικά σε αυτές τις διαταραχές. (Talkowsky et al.2014)

ΣΥΓΚΛΙΝΟΥΣΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΔΑΦ

Διαφορετικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι τα προδιαθεσικά γονίδια ΔΑΦ φαίνεται να συμμετέχουν σε μεγάλο ποσοστό σε μονοπάτια με συγκεκριμένες λειτουργίες (Voineagu et al. 2011; Hormozdiari et al. 2015).

Οι Pinto κ.α 2014, ανέλυσαν τον αριθμό των CNVs σε 2446 άτομα με ΔΑΦ και 2640 άτομα της ομάδας ελέγχου και βρήκαν εμπλουτισμό σε γονίδια τα οποία κωδικοποιούν μετασυναπτικές πρωτεΐνες πυκνότητας και στόχους της FMRP. Ο Ronemus et al 2014, μελέτησαν τα αποτελέσματα τεσσάρων WES ερευνών και διαπίστωσαν εμπλουτισμό μεταλλαγμένων γονιδίων σε γονίδια ρύθμισης χρωματίνης και στόχους FMRP

Αναλύσεις αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI) των γονιδίων που φέρουν LGD μεταλλάξεις επίσης έδειξαν εμπλουτισμό σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη νευρωνική ανάπτυξη και στην αξονική καθοδήγηση καθώς και στα σηματοδοτικά μονοπάτια και στην ρύθμιση της χρωματίνης και της μεταγραφής.

Οι De Rubeis et al. 2014 χρησιμοποίησαν επίσης το δίκτυο PPI και απέδειξαν εμπλουτισμό στα συμπλέγματα πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μονοπάτι κυτταρικής σύνδεσης του TGFβ, στην κυτταρική επικοινωνία, μετάδοση συνάψεων, νευροεκφυλισμό και ρύθμιση της μεταγραφής.

Παράλληλα με τις γενετικές έρευνες, αρκετές αναλύσεις σταδίων της μεταγραφής έγιναν σε δείγματα εγκεφαλικών ιστών *post mortem* ατόμων με ΔΑΦ (Voineagu et al. 2011; Gurta et al. 2014). Αρκετά γονίδια εκφράζονταν διαφοροποιημένα ή σε συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Δύο δικτυακές δομές εντοπίστηκαν. Η πρώτη δομή συνδέθηκε με τους εσωτερικούς νευρώνες και με τα γονίδια που εμπλέκονται στη συναπτική λειτουργία (υπολειτουργεί σε ασθενείς). Η δεύτερη δομή συνδέθηκε με την ανοσία και τη μικρογλοιακή ενεργοποίηση. (υπερλειτουργεί σε ασθενείς).

Βασισμένες σε αυτά τα αποτελέσματα νευροβιολογικές έρευνες με τη χρήση κυτταρικών και ζωικών μοντέλων έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο την αναγνώριση των κύριων μηχανισμών που οδηγούν σε ΔΑΦ. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αρκετές έρευνες έδειξαν ότι η νευρωνική δραστηριότητα φαίνεται ότι ρυθμίζει τη λειτουργία πολλών γονιδίων κινδύνου ΔΑΦ, οδηγώντας στην υπόθεση ότι η παθολογική νευρωνική πλαστικότητα και η αποτυχία νευρωνικής συναπτικής ομοιόστασης μπορεί κάλλιστα να παίζει ρόλο-κλειδί σε πιθανότητα εμφάνισης (Belmonte and Bourgeron 2006; Auerbach et al. 2011; Toro et al. 2010).

Κάθε ταυτοποιημένο πιθανό γονίδιο ΔΑΦ ρίχνει νέο φως στους κυτταρικούς μηχανισμούς που βρίσκονται πίσω από τη ΔΑΦ. Πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στη ΔΑΦ συμμετέχουν σε κάποια από τα κυριότερα σηματοδοτικά μονοπάτια: μεταγραφικός έλεγχος, διαμόρφωση της χρωματίνης, σύνθεση πρωτεϊνών, αποδόμηση πρωτεϊνών, κυτταρικός μεταβολισμός, ανάπτυξη και λειτουργία συνάψεων. Παρόλο που πολλές από αυτές τις κυτταρικές διεργασίες μοιράζονται μεταξύ νευρώνων και μη νευρωνικών κυττάρων, φαίνεται να παίζουν ιδιαίτερος σημαντικό ρόλο σε σχέση με τη ΔΑΦ στον εγκέφαλο. Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι αρκετές βιοχημικές έρευνες υποδεικνύουν δυσλειτουργία στο μονοπάτι σεροτονίνης-NAS-μελατονίνης.

Μεταγραφικός Έλεγχος και Διαμόρφωση της Χρωματίνης

Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν βασικούς ρυθμιστές της διαμόρφωσης της χρωματίνης και της μεταγραφής γονιδίων (MECP2, MEF2C, HDAC4, CHD8 and CTNNB1) έχουν αναφερθεί σε άτομα με ΔΑΦ. Αξιοσημείωτο δε πως ένα υποσύνολο αυτών των γονιδίων ρυθμίζεται από τη νευρωνική λειτουργία και επηρεάζει τη νευρωνική συνδεσιμότητα και την πλαστικότητα των συνάψεων. (Cohen et al. 2011; Sando et al. 2012; Ebert et al. 2013)

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το MECP2, που είναι ένας μοριακός πολυπράγμων που ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση, αλληλεπιδρώντας με τη διαμόρφωση της χρωματίνης, τη μεταγραφή και το μάτισμα.

Σηματοδοτικά μονοπάτια και σύνθεση πρωτεϊνών

Το επίπεδο των συναπτικών πρωτεϊνών μπορεί να επηρεαστεί από νευρωνική δραστηριότητα διαμέσω καθολικής και τοπικής συναπτικής μετάφρασης. (Ma and Blenis 2009). Μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια που εμπλέκονται σε τέτοιου τύπου ρύθμιση μέσω δραστηριότητας των συναπτικών πρωτεϊνών έχουν περιγραφεί σε άτομα με ΔΑΦ. (Kelleher and Bear 2008).

Δύο σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που έχουν συνδεθεί με τη συναπτική λειτουργία και τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι τα PI3K/mTOR και Ras/MAPK. Αυτά τα μονοπάτια έχουν συνδεθεί με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και τη συναπτική δυσλειτουργία.

Πίνακας 7: Παράγοντες που επηρεάζουν τη χρωματίνη (Kelleher and Bear 2008)

Παράγοντες που επηρεάζουν την χρωματίνη		
Σηματοδοτικά μονοπάτια	Γονίδια	φαινότυπος
mTOR	TSC1, TSC2, και PTEN	Νοητική Αναπηρία, επιληπτικές κρίσεις και ΔΑΦ
mTOR	NF1	Νευροϊνωμάτωση τύπου 1
Ras/MAPK	Σύμπλοκο FMRP–EIF4E–CYFIP1	Σύνδρομο Εύθραυστου Χ, αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΦ

Αποδόμηση Πρωτεϊνών

Το σύστημα Ουβικιτίνης-Πρωτεοσώματος (UPS) είναι βασικό για την αποδόμηση πρωτεϊνών και για τη ρύθμιση της συναπτικής σύνθεσης, κατασκευής και του αποκλεισμού. Το γονίδιο UBE3A που κωδικοποιεί μία λιγάση της ουβικιτίνης, αποσιωπάται σε ασθενείς με σύνδρομο Angelman και διπλασιάζεται στο μητρικής προελεύσεως χρωμόσωμα 15q11 σε άτομα με ΔΑΦ. Η νευρωνική δραστηριότητα αυξάνει τη μεταγραφή του UBE3A μέσω του MEF2 συμπλέγματος και ρυθμίζει την ανάπτυξη των διεγερτικών συνάψεων, ελέγχοντας την αποδόμηση της ARC, μιας συναπτικής πρωτεΐνης που μειώνει τη μακροπρόθεσμη ενίσχυση, προωθώντας την εσωτερίκευση των AMPA υποδοχέων.

Λειτουργία συνάψεων

Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος τυπικά διαγιγνώσκεται κατά τα τρία πρώτα έτη της ζωής, περίοδο που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένο νευριτικό σχηματισμό και συναπτογένεση.

Γονίδια που σχετίζονται με ΔΑΦ και Λειτουργία Νευρώνων και Συνάψεων:

- 1) Ρυθμιστές Κυτταροσκελετού (Cytoskeletal Regulators)
- 2) Μόρια Προσκόλλησης (Adhesion Molecules)
- 3) Υποδοχείς Κυτταρικής Επιφάνειας (Cell surface receptors)
- 4) Μόρια Σηματοδότησης (Signaling Molecules)
- 5) Πρωτεΐνες Συνάψεων (Synaptic proteins)

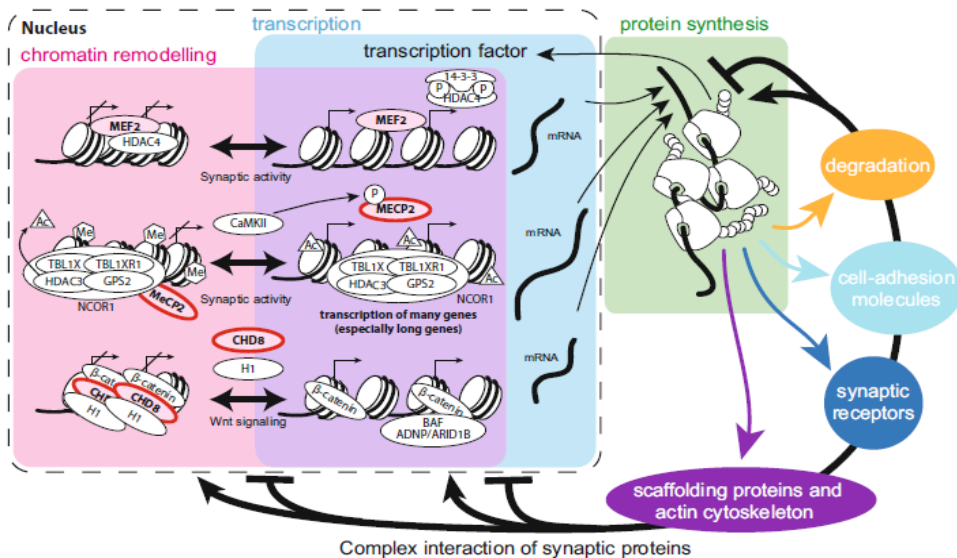
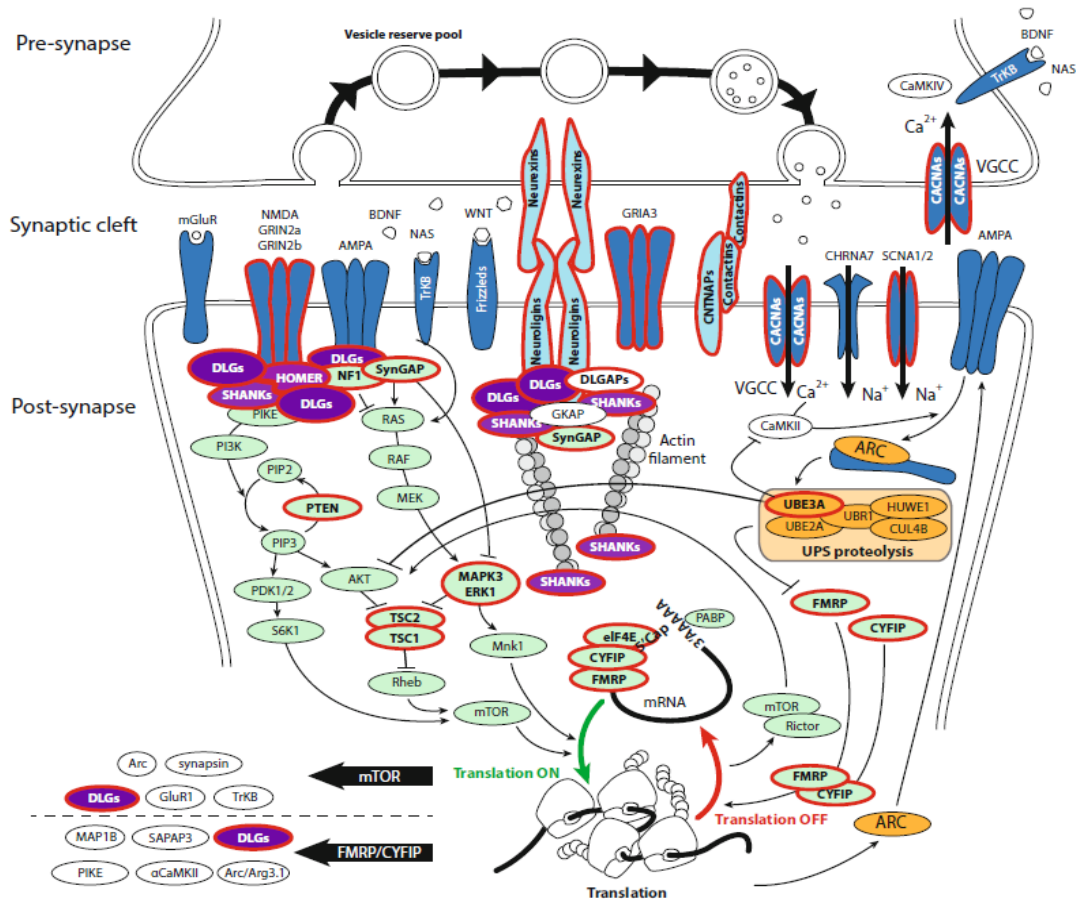
Πίνακας 8: Γονίδια που εμπλέκονται στη νευρωνική συνδεσιμότητα και έχουν συνδεθεί με ΔΑΦ (Choquet and Triller, 2015)

Γονίδια	Νευρωνική συνδεσιμότητα
GRIN2B	Γλουταμινεργική
GABRA3, GABRB3	GABAεργική
GLRA2	Γλυκινεργική νευροδιαβίβαση
CNTN	Νευριτογένεση
Καντχερίνες, πρωτοκαντχερίνες	Εδραίωση συναπτικής ταυτότητας
CTNAP2	Νευρωνική μετάδοση
CACNA1, CACNA2D3, SCN1A	Διαπερατότητα στα ιόντα

Εγκεφαλικές περιοχές και νευρικά κυκλώματα

Μοριακά μονοπάτια σε εγκεφαλικά κύτταρα επηρεάζουν τη λειτουργία των νευρώνων και των συνάψεων, και ως εκ τούτου τη νευρωνική συνδεσιμότητα και τα κυκλώματα που ρυθμίζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου. Ωστόσο δε γνωρίζουμε πολλά για τις περιοχές του εγκεφάλου και τα νευρωνικά κυκλώματα που συνδέονται με τη ΔΑΦ. Είναι πιθανό μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια να επηρεάζουν τη συναπτική διαβίβαση με αποτέλεσμα δυσλειτουργία σε κοινωνικό επίπεδο και εμφάνιση στερεοτυπικών κινήσεων.

Εικόνα 9: Παραδείγματα βιολογικών μονοπατιών που σχετίζονται με ΔΑΦ. Τα γονίδια κινδύνου της ΔΑΦ κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαμόρφωση της χρωματίνης, μεταγραφή, σύνθεση πρωτεϊνών και αποδιάταξη, τη δυναμική του κυτταροσκελετού και τη λειτουργία συνάψεων. (Huget και Bourgeon, 2016)



Το μονοπάτι σεροτονίνης-NAS-μελατονίνης

Παράλληλα με τις γενετικές έρευνες που στοχεύουν στα βιολογικά μονοπάτια που περιγράφηκαν παραπάνω, παθολογικά ευρήματα (νευροχημικών, ανοσολογικών, ενδοκρινικών και μεταβολικών χαρακτηριστικών) έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με ΔΑΦ, συμπεριλαμβανομένων (Lam et al. 2006; Rossignol and Frye 2012).

Τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στην κυκλοφορία (περιφερικό αίμα) είναι συχνό εύρημα (Pagan et al. 2012). Αρκετές μελέτες αναφέρουν επίσης μειωμένα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα και στα ούρα ατόμων με ΔΑΦ και συσχετίζουν με αυξημένη περιφερική Ν-ακετυλσεροτονίνη (NAS), τον ενδιάμεσο μεταβολίτη μεταξύ σεροτονίνης και μελατονίνης.

Η μελατονίνη είναι η ορμόνη που συντίθεται κυρίως από την επίφυση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Είναι ένα βιολογικό σήμα του κύκλου φωτός/σκοταδιού και θεωρείται ο κύριος κινκάρδιος συγχρονιστής. Είναι επίσης ρυθμιστής του μεταβολισμού, της ανοσίας, της αναπαραγωγής και της πεπτικής λειτουργίας. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι έχει αντιοξειδωτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες και μπορεί να ρυθμίσει απευθείας τα νευρωνικά δίκτυα. Η μελατονίνη θεωρείται επίσης θεραπευτικός στόχος των συχνά αναφερόμενων διαταραχών ύπνου που σχετίζονται με τη ΔΑΦ (Malow et al. 2012).

Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ένα σύμπλεγμα ουβικιτινικών συνοδών πρωτεϊνών, το μελατονινόσωμα, που περιλαμβάνει την AANAT και την ASMT σε κύτταρα της επίφυσης (Maronde et al. 2011). Ένα χαμηλό επίπεδο των πρωτεϊνών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή ενζυμική δραστηριότητα, συνεισφέροντας στη γενική διατάραξη του μονοπατιού σεροτονίνης-NAS-μελατονίνης, φαινόμενο που παρατηρείται στη ΔΑΦ.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ένα μεγάλο αριθμό συσχετίσεων μεταξύ μη γενετικών παραγόντων και ΔΑΦ, ανοίγοντας το δρόμο για περαιτέρω μελέτες μηχανισμών, αιτιολογίας και αντιμετώπισης.

Ηλικία γονέων

Παρά το γεγονός ότι η μητρική και η πατρική ηλικία είναι καλά εδραιωμένοι αιτιολογικοί παράγοντες για τη ΔΑΦ, πρόσφατες μελέτες το επιβεβαιώνουν και επίσης αναφέρουν ότι αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΔΑΦ υπάρχει και σε γονείς που είναι ηλικιωμένοι ανομοιογενώς. Έχει βρεθεί ότι για κάθε 10 έτη που αυξάνεται η μητρική και η πατρική ηλικία, αυξάνεται και ο κίνδυνος ΔΑΦ κατά 18% και 21% αντίστοιχα.

Θεωρείται πως η μεγάλη πατρική ηλικία συνδέεται με παθολογική μεθυλίωση των γαμετών από αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο προκαλεί καταστροφή του DNA. (Wu et al.2017)

Καταστάσεις και Επιπλοκές της Εγκυμοσύνης

Τα στοιχεία των ερευνών δείχνουν σαφή αλλά μικρή συσχέτιση για:

- Εμβρυική Δυσχέρεια
- Ανωμαλίες εμφάνισης
- Ισχιακή προβολή
- Ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης
- Πολλαπλές γεννήσεις
- Χαμηλό βάρος γέννησης
- Μικρό νεογνό για την ηλικία κύησης
- Συγγενείς δυσπλασίες
- Υπερχοληρυθριναιμία
- Σειρά γέννησης

Μέτρια αλλά ασαφή επίδραση πέντε παραγόντων:

- Αιμορραγία μητέρας
- Ασυμβατότητα Rh/ABO
- Τραυματισμός κατά τη γέννηση
- Βάρος γέννησης <1500gr
- Δυσκολίες σίτισης στη γέννηση

Μικρότερη συσχέτιση είχε και η μελέτη για ακόμη 5 στοιχεία:

- Άπνοια/ καθυστέρηση κλάματος
- Μη διευκρινισμένη υποξία/ασφυξία
- Βαθμολογία Apgar στο 1 λεπτό <6
- Βαθμολογία Apgar στα 5 λεπτά <8
- Θεραπεία με οξυγόνο (O₂)

Καισαρική Τομή (C/S)

Έχει βρεθεί αύξηση 36% στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ μετά από καισαρική τομή. Ωστόσο βρέθηκε ότι οι πιθανότητες ήταν χαμηλότερες σε προγραμματισμένες καισαρικές απ' ό,τι σε επείγουσες καισαρικές τομές.

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Οι Conti κ.α. σε συστηματική μελέτη συσχέτισης μεταξύ υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και κινδύνου εμφάνισης ΔΑΦ, αναφέρουν πιθανή συσχέτιση, όμως οι έρευνες ήταν χαμηλής ποιότητας. (Modabbemia et al.2017)

Κάπνισμα μητέρας

Μια μετα-ανάλυση 15 ερευνών από τους Rosen κ.α. (Rosen BN et al,2015) κατέληξε πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μητρικού καπνίσματος και κινδύνου εμφάνισης ΔΑΦ στον απόγονο. Βρέθηκε μόνο μικρή και μη στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ από το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Αλκοόλ

Οι Singer κ.α. (Singer et al, 2017) μελέτησαν την προγεννητική έκθεση σε αλκοόλ και τη συσχέτισή της με τη ΔΑΦ, σε παιδιά που γεννήθηκαν από το Σεπτέμβριο του 2003 μέχρι τον Αύγουστο του 2006 στις ΗΠΑ. Δε βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων πρόσληψης αλκοόλ από τις μητέρες και ΔΑΦ στους απογόνους. Ελαφρώς αυξημένη συσχέτιση βρέθηκε σε κατανάλωση 3+ ποτά την εβδομάδα στο δεύτερο μήνα της εγκυμοσύνης.

Μεταβολικοί Παράγοντες Μητέρας

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης.

Η έρευνα των Xu και συνεργατών (Xu G, et al, 2014) περιελάμβανε μια μετα-ανάλυση για τη σχέση μεταξύ μητρικού διαβήτη και ΔΑΦ στον απόγονο. Βρέθηκε μικρή επίδραση στην

αύξηση κινδύνου ΔΑΦ σε ποσοστό 74% και 43% για διαβήτη προ κύησης και για διαβήτη κύησης αντίστοιχα.

Υπέρβαρες και παχύσαρκες μητέρες (αλλά όχι ελλιποβαρείς) έχουν αυξημένο ποσοστό κινδύνου εμφάνισης ΔΑΦ, περίπου 28 και 36% αντίστοιχα. (Xu et al, 2014)

Θρεπτικοί Παράγοντες Μητέρας

Η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών έχει παρατηρηθεί σε αυτιστικά παιδιά, και μπορεί να συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία.

Ο βασικός περιορισμός στην έρευνα με τους θρεπτικούς παράγοντες είναι ότι μελετάται η ανεπάρκεια ή η επάρκεια αυτών των συστατικών αφού έχει αναπτυχθεί ΔΑΦ. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει κανείς να είναι πολύ προσεκτικός σε ότι αφορά την ερμηνεία των ευρημάτων σε αυτές τις μελέτες.

- Η μετά-ανάλυση από τους Sharp κ.α. (Sharp WG, et al, 2013) έδειξε σημαντικά λιγότερη πρόσληψη πρωτεΐνης και ασβεστίου σε παιδιά με ΔΑΦ.
- Οι Wang κ.α. (Wang Y, et al, 2016) πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση 11 μελετών για τη συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και ΔΑΦ. Βρήκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ορού 25-υδροξυ βιταμίνης D σε άτομα με ΔΑΦ από ότι σε αυτά της ομάδας ελέγχου.
- Οι Castro κ.α. (Castro et al, 2016) σε συστηματική επισκόπηση συνδύασαν τα επίπεδα φυλλικού οξέος στην πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΦ. Οι συγγραφείς βρήκαν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ ανεπάρκειας φυλλικού οξέος και ΔΑΦ και παρεμφερών παθήσεων. Μια άλλη έρευνα υποδεικνύει πως η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ενδεχομένως να αλληλεπιδρά με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς στο γονίδιο MTHFR (μεθυλένιο τετραϋδροφολικής αναγωγής) και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ.

Βιταμίνη D και Σεροτονίνη

Σύμφωνα με μελέτη των Patrick και Ames (Patrick and Ames 2017) η εμφάνιση ΔΑΦ συσχετίζεται με: συγκέντρωση σεροτονίνης που παρεκκλίνει από τις φυσιολογικές τιμές σε συγκεκριμένους ιστούς, χαμηλή συγκέντρωση προδρόμου βιταμίνης D (25-υδροξυβιταμίνη D), μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης στα αρσενικά και την παρουσία μητρικών αντισωμάτων στον εμβρυικό εγκεφαλικό ιστό.

Σεροτονίνη:

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη), ένας νευροδιαβιβαστής και μορφογόνο του εγκεφάλου, θεωρείται πως παίζει κυρίαρχο ρόλο στη ΔΑΦ. Αυτό βασίζεται κυρίως στη φυσιολογία, γενετικούς παράγοντες (πολυμορφισμούς), και μοντέλα ζώων.

Η σεροτονίνη συντίθεται σε 2 βήματα από τρυπτοφάνη:

1. Η τρυπτοφάνη (TRH) χρησιμοποιεί τετραυδροβιοπρωτεΐνη (BH4) και σίδηρο ως συνεργαζόμενους παράγοντες για να υδροξυλιώσουν την τρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη.
2. Η 5-υδροξυτρυπτοφάνη αποκαρβοξυλιώνεται σε σεροτονίνη από το αρωματικό αμινοξύ δεκαρβοξυλάση. Υπάρχουν 2 διαφορετικά ένζυμα τρυπτοφανικής υδροξυλάσης που παράγονται από διαφορετικά ένζυμα, το TRH1 και το TRH2.

Το επίπεδο σεροτονίνης στον εγκέφαλο εξαρτάται από τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στο αίμα, που σε αντίθεση με τη σεροτονίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η σεροτονίνη στον εγκέφαλο προάγει την κοινωνική συμπεριφορά και τη σωστή διαχείριση των συναισθηματικών κοινωνικών μηνυμάτων.

Εγκέφαλοι ατόμων με ΔΑΦ παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις σεροτονίνης σε σχέση με τους μη αυτιστικούς. (Patrick και Ames, 2017)

Βιταμίνη D:

Η υπόθεση ότι η βιταμίνη D παίζει κάποιο ρόλο στη ΔΑΦ βασίζεται κυρίως στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΔΑΦ σε πληθυσμούς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή πρωτεΐνη που φυσιολογικά μετατρέπεται στην ενεργή της μορφή, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (αναφέρεται και ως ορμόνη βιταμίνης D).

Στην ενεργή μορφή της, η ορμόνη βιταμίνης D είναι μια στεροειδής ορμόνη που φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία και την έκφραση περίπου 900 διαφορετικών γονιδίων, εκ των οποίων, ένα μεγάλο ποσοστό έχει σχέση με την εγκεφαλική ανάπτυξη και λειτουργία. Πηγές πρόσληψης είναι η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (συγκεκριμένα στην υπεριώδη) ενώ ένα μικρότερο ποσοστό προσλαμβάνεται μέσω τροφών όπως τα θαλασσινά. (Patrick και Ames, 2017)

Μηχανισμός σύνδεσης Σεροτονίνης και ορμόνης βιταμίνης D:

Η ορμόνη βιταμίνης D συμβάλλει στην ενεργοποίηση και την καταστολή γονιδίων. Κατά την πρόσδεση της ορμόνης βιτ. D στον υποδοχέα βιταμίνης D (VDR), ο υποδοχέας δημιουργεί

ετεροδιμερή με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR) και πυροδοτεί τον VDR να αναγνωρίσει VDREs σε αλληλουχίες DNA των σχετιζόμενων με τη βιταμίνη D γονιδίων. Η αλληλουχία VDRE από μόνη της μπορεί να καθορίσει αν το ετεροδιμερές VDR-RXR θα ενεργοποιήσει ή θα καταστείλει τη μεταγραφή.

Η TRH2 φέρει VDRE αλληλουχίες που σχετίζονται με τη μεταγραφική ενεργοποίηση. Γι' αυτό θεωρείται πως η TRH2 είναι πιθανό να ενεργοποιείται μεταγραφικά από την ορμόνη βιταμίνη D. Σε αντίθεση, η TRH1 περιλαμβάνει μια VDRE που σχετίζεται μόνο με την καταστολή γονιδίων, οπότε η TRH1 και η TRH2 μπορεί να είναι διαφοροποιημένα ρυθμιζόμενες από την ορμόνη βιταμίνη D, προκαλώντας την παραγωγή σεροτονίνης. (Patrick και Ames, 2017)

Φαρμακευτική Αγωγή Μητέρας

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της μητέρας με φάρμακα όπως το βαλπροϊκό οξύ, η θαλιδομίδη, τα αντικαταθλιπτικά (ιδίως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης), ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ στο παιδί.

Ισχυρή συσχέτιση υπάρχει μεταξύ βαλπροϊκού οξέος και ΔΑΦ όπως επίσης και αρκετών άλλων νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Επίσης το βαλπροϊκό οξύ σχετίζεται με προβλήματα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, περισσότερο από ότι τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ωστόσο η συσχέτιση εξαρτάται από τη δοσολογία και άλλους σχετιζόμενους παράγοντες όπως επιληπτικές κρίσεις κατά την εγκυμοσύνη και το νοητικό πηλίκιο (IQ) τη μητέρας.

Η συσχέτιση μεταξύ λήψης αντικαταθλιπτικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ΔΑΦ είναι πιο αμφιλεγόμενη. Οι Kobayashi κ.α. (Kobayashi et al, 2016) μελέτησαν τη σχέση αυτή σε 5 μελέτες περίπτωσης και 3 ομαδικές μελέτες μητέρων που λάμβαναν επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) κατά την εγκυμοσύνη. Βρήκαν 50% αυξημένο τον κίνδυνο ΔΑΦ στις μητέρες αυτές.

Όταν οι ίδιοι συγγραφείς πραγματοποίησαν ανάλυση ευαισθησίας συγκρίνοντας ομάδα εκτεθειμένη σε SSRIs με ομάδα μη εκτεθειμένη σε SSRIs σε μητέρες με ψυχιατρικές διαταραχές, και βρήκαν πολύ μικρή (ασήμαντη) αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ στον απόγονο.

Ωστόσο είναι δύσκολο να γίνει απολύτως κατανοητό σε περιπτώσεις μητέρων που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για κάποια διαταραχή, η οποία από μόνη της αποτελεί πιθανό αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης ΔΑΦ. (Modabbemia et al.2017)

Έκθεση σε τοξικές ουσίες

Μελέτες τοξικής έκθεσης είναι σε μεγάλο βαθμό περιορισμένες λόγω της ποικιλίας των μεθόδων μέτρησης έκθεσης (επίπεδο ουσίας και χρόνος έκθεσης). Ποσοτικές συστηματικές έρευνες έχουν γίνει για την ατμοσφαιρική ρύπανση, τη θειομερσάλη, τον ανόργανο υδράργυρο, και τα επίπεδα βαρέων μετάλλων στις τρίχες.

Σε μία μετα-ανάλυση οι Yoshimasu κ.α. (Yoshimasu et al.2014) κατέληξαν σε απουσία συσχέτισης μεταξύ παιδικής έκθεσης σε θειομερσάλη και ΔΑΦ.

Σε μια μετα-ανάλυση 3 μελετών, οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν 60% αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ ως επακόλουθο της έκθεσης σε υψηλό επίπεδο ανόργανου υδραργύρου. Με βάση τα ευρήματά τους, υποστηρίζουν ότι η έκθεση στα πρώτα χρόνια της ζωής στον υδράργυρο που περιέχεται σε κάποια εμβόλια δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ, ενώ η έκθεση σε ανόργανο υδράργυρο στο περιβάλλον μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ΔΑΦ.

Έκθεση σε διάφορα τοξικά, στα οποία συμπεριλαμβάνονται παρασιτοκτόνα, πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs), πολυβρωμικοί διφαινυλικοί αιθέρες (PBDEs), μπορεί να επιφέρει επιβλαβείς συνέπειες στην αναπτυξιακή διαδικασία, ιδίως σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

Τα PCBs και PBDEs έχουν ως αποτέλεσμα, όχι μόνο ενδοκρινικές διαταραχές και νευροτοξική επίδραση, αλλά και τα δύο παραμένουν στο περιβάλλον και βιοσυσσωρεύονται στην τροφική αλυσίδα.

Επιπροσθέτως, πολλές νευροτοξικές ενώσεις, είναι ύποπτες για αλληλεπίδραση με τα νευροδιαβιβαστικά συστήματα που επίσης εμπλέκονται στη ΔΑΦ.

Η διαμονή της μητέρας σε κοντινή απόσταση από τις γεωργικές εφαρμογές παρασιτοκτόνων, κατά την εγκυμοσύνη, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ, όμως αυτό το σενάριο μπορεί να αφορά ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα έκθεσης.

Τα συγκεκριμένα χημικά έχουν επιπλέον την πιθανότητα να προκαλέσουν ανοσοτοξικότητα, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της παραγωγής κυτοκινών, η οποία συχνά παρατηρείται στη ΔΑΦ.

Αρώματα

Πολλές εταιρείες δεν αποκαλύπτουν τα βιομηχανικά μυστικά τους για πολλά από τα αρώματά τους, τα οποία στην πραγματικότητα είναι ένα σύμπλεγμα συνθετικών χημικών και φυσικών ουσιών. Εργαστηριακή έρευνα που πραγματοποιήθηκε υπό την υπόδειξη της Καμπάνιας για Ασφαλή Καλλυντικά, και αργότερα αναλύθηκε από την Περιβαλλοντική Εργασιακή Ομάδα, αποκάλυψε 38 κρυμμένα χημικά σε 17 αρωματικά προϊόντα γνωστών επωνυμιών.

Ανάμεσα σε αυτά τα χημικά υπάρχουν και ουσίες που προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις και ορμονική δυσλειτουργία (musk ketone, DEP diethyl phthalate). Επίσης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η χρήση αρωμάτων και άλλων καλλυντικών μπορεί ουσιαστικά να εκθέσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο σε DEP, ένα κοινό συστατικό αρωμάτων που μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογική ανάπτυξη των αναπαραγωγικών οργάνων σε αρσενικά βρέφη, ΔΕΠ-Υ σε παιδιά και καταστροφή σπέρματος στους ενήλικες. (Modabmemia et al.2017)

Μόλυνση Αέρα

Η μόλυνση του αέρα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑΦ σε περιπτώσεις προγεννητικής έκθεσης σε βαρέα μέταλλα, χλωριωμένους διαλύτες, όζον, ντίζελ, και εγγύτητα κατοικίας σε αυτοκινητόδρομους.

Εμβόλια

Οι Taylor κ.α. (Taylor et al, 2014) πραγματοποίησαν μια μετά-ανάλυση στην οποία μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ παιδικών εμβολίων και ΔΑΦ. Οι συγγραφείς δε βρήκαν κανένα στοιχείο για μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί. Αντιθέτως τα ευρήματά τους υποδεικνύουν προστατευτική επίδραση των εμβολίων στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ.

Δεδομένης της ανησυχίας που υπάρχει για τη συσχέτιση του εμβολίου MMR (ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας), οι συγγραφείς πραγματοποίησαν μία ξεχωριστή μετά-ανάλυση τριών μελετών για το εμβόλιο MMR και τη ΔΑΦ, και βρήκαν μια μικρής σημασίας μείωση στην πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΦ κατόπιν του εμβολιασμού.

Ανοσοποιητικό σύστημα

Ένας τεράστιος αριθμός ανεξάρτητων μελετών, εμπλέκει το ανοσοποιητικό σύστημα στη ΔΑΦ, κατά τη διάρκεια και της προγεννητικής περιόδου και της περιόδου μετά τη γέννηση. Θα έχει ουσιαστικό αποτέλεσμα να αποφασιστεί αν αυτές οι ανωμαλίες του

ανοσοποιητικού αποτελούν αιτία ή συνέπεια των μεταβολών στη νευροανάπτυξη, ή απλώς ένα επιφαινόμενο στη ΔΑΦ.

Μητρική Λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη

Πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ μητρικής λοίμωξης ή παρουσίας πυρετού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την ανάπτυξη ΔΑΦ στο παιδί. Έχει βρεθεί ποσοστό 18% μικρής αύξησης πιθανότητας ΔΑΦ μετά από μητρική βακτηριακή λοίμωξη και λοίμωξης ουρογεννητικού συστήματος 9%. Επίσης μικρή αύξηση πιθανοτήτων προκαλεί και η γρίπη.

Οι κυτοκίνες, που παράγονται κατά τη διάρκεια καταστάσεων λοίμωξης για να προκαλέσουν πυρετό και να ενεργοποιήσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, λειτουργούν ως διάχυτοι παράγοντες που μπορούν υπό προϋποθέσεις να μεταφερθούν από τη μητέρα στο έμβryo. Εφόσον οι κυτοκίνες εμπλέκονται σημαντικά στη νευροαναπτυξιακή διαδικασία, οποιαδήποτε διατάραξη αυτών των αυστηρά ελεγχόμενων συστημάτων μπορεί να οδηγήσει σε παθοφυσιολογικές αλλαγές στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο.

Πράγματι, αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης- γ (IFN- γ) και ιντερλευκίνης 4 και 5 (IL-4, IL-5) έχουν βρεθεί σε δείγματα αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μητέρων παιδιών με ΔΑΦ. Επίσης, σημαντικά ανεβασμένα επίπεδα παραγόντων νέκρωσης όγκου (TNF- α , TNF- β), IL-4, IL-10 βρέθηκαν σε δείγματα αμνιακού υγρού ατόμων με ΔΑΦ.

Επιπρόσθετα, το 2013 σε έρευνα βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ μητρικού πυρετού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ΔΑΦ, όπως επίσης και ότι η αντιμετώπιση με αντιπυρετικά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ. (Modabbemia et al, 2017)

Αυτοανοσία

Περαιτέρω υποστήριξη για τη σύνδεση μεταξύ ενεργοποίησης του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος και ΔΑΦ, προέρχεται από μελέτες περιπτώσεων οικογενούς αυτοανοσίας. Έχει βρεθεί θετική σχέση μεταξύ ΔΑΦ και παθήσεων του θυρεοειδούς, διαβήτη, ψωρίασης, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, κοιλιοκάκης και συστηματικού ερυθηματώδους λύκου σε ένα ποσοστό 49-64%.

Μια μελέτη πληθυσμού στη Σουηδία υποδεικνύει ότι οποιοδήποτε γονικό αυτοάνοσο νόσημα οδηγεί σε 50% υψηλότερο κίνδυνο διάγνωσης αυτισμού μέχρι την ηλικία των 10.

Οι αυτοάνοσες παθήσεις μπορούν να περάσουν από τη μητέρα στο έμβryo, κυρίως μέσω της μητρικής μεταφοράς αντισωμάτων, όπως στις περιπτώσεις νεογνικού ερυθηματώδους λύκου, όπου αντισώματα IgG μεταφέρονται από τον πλακούντα μέσω του

νεογνικού Fc υποδοχέα, προσφέροντας παθητική ανοσία στο έμβρυο, με σημείο έναρξης το δεύτερο τρίμηνο.

Επιπλέον, ένας συνδυασμός μητρικών αντισωμάτων εξειδικευμένων στη ΔΑΦ που αναγνωρίζουν στόχους στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο σχετίζονται με αυξημένες στερεοτυπικές συμπεριφορές. (Modabbemia et al,2017)

Δυσλειτουργία Ανοσοποιητικού

Εκτός από παράγοντες του ενδομητρίου περιβάλλοντος, υπάρχουν και αρκετές αναφορές εγγενούς και επίκτητης δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού σε άτομα με ΔΑΦ. Για παράδειγμα, μονοκύτταρα που απομονώθηκαν από παιδιά με ΔΑΦ, φάνηκαν να έχουν διαφορετικές αποκρίσεις κυτοκινών κατόπιν διέγερσης με TLR συνδέτες, σε σύγκριση με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου.

Ένα παρόμοιο εύρημα, διαφοροποιημένης παραγωγής κυτοκίνης από παιδιά με ΔΑΦ, έγινε κατόπιν επιλεκτικής διέγερσης των T κυττάρων, με προφλεγμονώδη T_H1. Τα παθολογικά ευρήματα σχετίζονται με περισσότερες δυσλειτουργικές συμπεριφορές.

Άλλες ανωμαλίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού που βρέθηκαν σε παιδιά με αυτισμό περιλαμβάνουν: αυξημένες τιμές B-κυττάρων και NK-κυττάρων, διαφοροποιημένη έκφραση των δεικτών επιφανείας, αυξημένη συχνότητα δενδριτικών κυττάρων στο μυελό, μειωμένα επίπεδα IgG και IgM στο πλάσμα (χωρίς ενδείξεις εμφανούς δυσλειτουργίας B-κυττάρων).

Πρόσφατα ευρήματα από αναλύσεις μεταγραφικού RNA, έχουν επανενισχύσει την ιδέα πως υπάρχει μία ισχυρή και ανιχνεύσιμη αύξηση στο επίπεδο ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού στον εγκέφαλο και των λευκοκυττάρων των ατόμων με ΔΑΦ, και είναι πιθανή η χρήση αυτών των περιφερειακών βιοδεικτών για κλινικές διαγνωστικές εξετάσεις.

Σχετικά στοιχεία μικρογλοιακής και αστροκυτικής ενεργοποίησης σε μεταθανάτιους εγκεφαλικούς ιστούς ατόμων με ΔΑΦ, υποστηρίζουν χρόνιες νευροφλεγμονώδεις διεργασίες που θα μπορούσαν να μεταβάλλουν τις συνάψεις και να αλλάξουν τη συνδεσιμότητα του εγκεφάλου, συνεισφέροντας έτσι στην παθολογία της ΔΑΦ. (Modabbemia et al,2017)

Δυσλειτουργία Γαστρεντερικού συστήματος και τροποποιημένο μικροβίωμα

Πολλοί ασθενείς με αυτισμό αναφέρουν συννοσηρότητα γαστρεντερικής δυσχέρειας, γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η σωστή λειτουργία ανοσοποιητικού συστήματος και ο συμβιωτικός μικροβιακός πληθυσμός είναι κρίσιμα για την υγεία του γαστρεντερικού συστήματος. Επίσης, η σύνδεση μεταξύ μικροβιώματος εγκεφάλου και εντέρου γίνεται

ολοένα και πιο αναγνωρίσιμη, καθώς διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σωστή νευροανάπτυξη, και επίσης έχει τη δυνατότητα να τροποποιεί τη συμπεριφορά.

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα που αναφέρονται συχνά στη ΔΑΦ περιλαμβάνουν: κοιλιακό πόνο, δυσκοιλιότητα, διάρροια, αλλεργία ή δυσανεξία σε τροφές, με το τελευταίο μάλιστα να ενισχύει προβληματισμούς σχετικά με την επαρκή λήψη θρεπτικών συστατικών και την ποιότητα της διατροφής.

Μελέτες έχουν δείξει πως συμπτώματα του γαστρεντερικού είναι πιο συχνά σε άτομα με ΔΑΦ σε σύγκριση με άτομα με αναπτυξιακή καθυστέρηση (DD), ή τυπικής ανάπτυξης (TD).

Μεταβολές στη σύνθεση των μικροβιακών εναποθέσεων έχουν διαπιστωθεί στη ΔΑΦ, όπως επίσης και αντίστοιχες διαφορές στα επίπεδα βακτηριακών μεταβολιτών στα περιττώματα και τα ούρα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυξημένη σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων έχει βρεθεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών προβλημάτων, όμως δεν είναι ακόμα γνωστό το πώς σχετίζεται αυτό με την αιτιολογία της ΔΑΦ. (Modabbemia et al,2017)

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ)

Επιγενετική

Με τον όρο επιγενετική εννοούμε τη μελέτη των αλλαγών στην έκφραση γονιδίων και κατ'επέκταση της λειτουργίας του γονιδιώματος, που συντελούνται χωρίς τροποποίηση της αλληλουχίας του DNA. Αποτελεί τη γέφυρα μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου, προσφέροντας ένα είδος μεταγραφικού ελέγχου που ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων.

Η επιγενετική σε αντίθεση με τη γενετική πληροφορία είναι δυνητικά αναστρέψιμη (επιγενετική πλαστικότητα) και δύναται να επηρεαστεί από διάφορα ερεθίσματα ή περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Το επιγονιδίωμα (επιγενετική κατάσταση) μεταβάλλεται δυναμικά στα κύτταρα των διαφόρων ιστών, σε αντίθεση με την ακολουθία DNA που, όπως προαναφέρθηκε, παραμένει σταθερή. Χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο αριθμό συμπαραγόντων (ενζύμων, μεθυλομάδων κτλ) σε συντονισμό μεταξύ τους, ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων και διαμορφώνει διαφορετικούς φαινότυπους σε διαφορετικά κύτταρα.

Πέραν του μοναδικού ρόλου του στον αναπτυξιακό προγραμματισμό, το επιγενετικό προφίλ αλληλεπιδρά με το γενετικό προφίλ για να βοηθήσει στην προσαρμογή στις συνεχώς μεταβαλλόμενες καταστάσεις. Το μικρο- και μακρο-πριβαλλοντικό δυναμικό (π.χ. ενδογενείς παράγοντες: ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, νευρωνική ενεργοποίηση/καταστολή, και εξωγενείς: τροφή, φάρμακα, μεταβολική κατάσταση, εποχιακές κλιματικές αλλαγές, μικροβίωμα και ρύπους) επηρεάζουν το επιγενετικό προφίλ. (Loke et al.2015)

Επιγενετικοί Μηχανισμοί

Οι κύριοι μηχανισμοί που διαμορφώνουν την επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος περιλαμβάνουν (Zhubi et al.2014):

- A) Τη μεθυλίωση του DNA
- B) Την τροποποίηση των ιστονών
- Γ) Τα μη κωδικά RNAs

A) Μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση περιλαμβάνει την προσθήκη μιας ομάδας μεθυλίου ($-CH_3$) στο νουκλεοτίδιο Κυτοσίνη.

Αυτό συμβαίνει είτε σε δινουκλεοτιδικές αλληλουχίες γουανίνης-κυτοσίνης (CpGs) κατά μήκος του γονιδιώματος, είτε σε περιοχές πλούσιες σε CpGs (νησίδες CpGs) όπως στους υποκινητές των γονιδίων, χρησιμοποιώντας ένζυμα της ομάδας των μεθυλοτρανσφερασών και διατηρείται κατά την αντιγραφή του DNA.

Στους υποκινητές των γονιδίων (νησίδες CpGs) έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγραφική τους αποσιώπηση και την αναστολή έκφρασης της γενετικής πληροφορίας, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση και την ανάπτυξη του εμβρύου, στην απενεργοποίηση του X χρωμοσώματος και στο μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης (imprint). (Zhubi et al.2014)

Πίνακας 9: Μεθυλίωση πιθανών γονιδίων ΔΑΦ (Zhubi et al.2014)

Γονίδιο	Ονομασία
OXR	Υποδοχέας Οξυτοκίνης
GAD1, GAD67	Γλουταμινική Δεκαρβοξυλάση 1
EN-2	Engrailed-2
RELN	Ρεελίνη

B) Τροποποίηση Ιστονών

Νουκλεόσωμα: βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης. Αποτελείται από ένα οκταμερές πρωτεϊνών, των τεσσάρων πυρηνικών ιστονών (H3, H4, H2A, H2B) γύρω από το οποίο περιελίσσονται περίπου 147 ζεύγη βάσεων DNA. Zhubi et al.2014

Κάθε τύπος ιστονών υποβάλλεται σε διαφορετικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβάνοντας την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση και τη φωσφορυλίωση.

Η ακετυλίωση και η μεθυλίωση συμβαίνουν στις αμινοτελικές ουρές των ιστονών με τη δράση των ενζύμων ακετυλοτρανσφεράσες- αποακετυλάσες και μεθυλοτρανσφεράσες αντίστοιχα. Η προσθήκη ακετυλικής ομάδας σε ιστόνες σχετίζεται με μεταγραφική δραστηριότητα, ενώ η αποακετυλίωση οδηγεί σε μεταγραφική αποσιώπηση. (Zhubi et al.2014)

Οι τροποποιήσεις των ιστονών μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Αναλόγως της χρωματινικής διαμόρφωσης, παρατηρείται ενεργοποίηση ή αποσιώπηση της μεταγραφής, έτσι ώστε η ανοιχτή τους δομή (ευχρωματίνη) να ισοδυναμεί με ενεργό μεταγραφή, ενώ η συμπυκνωμένη χρωματίνη (ετεροχρωματίνη) ισοδυναμεί με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Η συμπίκνωση της χρωματίνης, εκτός από την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης, σταθεροποιεί τη δομή των χρωμοσωμάτων. (Zhubi et al.2014)

Ιστονικός Κώδικας: οι συνδυασμοί των τροποποιήσεων των ιστονών στο σύνολό τους. Αντιστοιχεί στη δυναμικά μεταβαλλόμενη, μεταγραφικά ενεργή ή ανενεργή χρωματινική κατάσταση που μεταβιβάζεται από το μητρικό κύτταρο στα θυγατρικά του. (Zhubi et al.2014)

Πίνακας 10: Τροποποίηση ιστονών (Zhubi et al.2014)

Πρωτεΐνες	Επίδραση
DNA τοποϊσομεράσες (TOP1, TOP2)	η τοποϊσομεράση φαίνεται να διευκολύνει την έκφραση των μεγάλων γονιδίων (>200kb), πολλά από τα οποία σχετίζονται με τη λειτουργία των συνάψεων και τη ΔΑΦ.
CHD8	Η CHD8 προσδένει τη β-κατενίνη (CTNNB1) και ρυθμίζει αρνητικά το σηματοδοτικό μονοπάτι WNT, που παίζει καθοριστικό ρόλο στη σπονδυλική ανάπτυξη και μορφογένεση. Πολλές de novo μεταλλάξεις στη CHD8 έχουν ταυτοποιηθεί σε περιπτώσεις ΔΑΦ

Γ) Μη κωδικά RNAs (ncRNAs)

Τα μη κωδικά RNA είναι λειτουργικά μόρια RNA τα οποία δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνη. Έχουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της ακολουθίας, της δομής και της έκφρασης των αγγελιοφόρων RNA, επηρεάζοντας την έκφραση της πρωτεΐνης των αντίστοιχων γονιδίων.

Τα λειτουργικά μικρομόρια (miRNAs) έχουν ιδιαίτερη σημασία στην κυτταρική διαφοροποίηση και ανάπτυξη, καθώς και στη διατήρηση της κυτταρικής ταυτότητας, ενώ μέσω της μείωσης, μεταφέρουν την επιγενετική πληροφορία στο ζυγωτό, και συνεπώς να τη μεταβιβάσουν στις επόμενες γενιές.

Εμπλουτισμένη ανάλυση των γονιδίων στόχων που εκφράζουν μη φυσιολογικά miRNAs στη ΔΑΦ, έχει αναδείξει διάφορα κύρια και εναλλακτικά με νευρολογική συσχέτιση, μονοπάτια. Αυτά περιλαμβάνουν τα μονοπάτια στην καθοδήγηση άξονα, την TGF-β σηματοδότηση, τη σηματοδότηση MAPK, σταυροδρόμια μορίων προσκόλλησης, ρύθμιση

ακτίνης κυτταροσκελετου, οξειδωτικής φωσφορλίωσης, σηματοδότησης hedgehog, m TOR σηματοδότησης και Wnt σηματοδότησης.

Διαφοροποιημένη έκφραση 28 miRNAs έχει παρατηρηθεί σε εγκεφάλους αυτιστικών σε σχέση με ομάδα ελέγχου. (Zhubi et al.2014)

Από τους επιγενετικούς μηχανισμούς που περιγράφηκαν παραπάνω, κανένας δε λειτουργεί ανεξάρτητα, ενώ υπάρχει ουσιαστική αλληλεπίδραση, με το ατομικό γενετικό υπόστρωμα αλλά και μεταξύ τους ρυθμίζοντας την έκφραση ή την αποσιώπηση της γενετικής πληροφορίας.

Η δυσλειτουργία των πολύπλοκων και αλληλένδετων επιγενετικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυπαραγοντικών νοσημάτων, δηλαδή παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από τη συνδυασμένη δράση επιγενετικών και γενετικών συνιστωσών και που δεν ακολουθούν τη Μενδελική κληρονομικότητα. (Zhubi et al.2014)

Επιγενετική και γονιδιακή αποτύπωση

Η γονιδιακή αποτύπωση ρυθμίζεται επιγενετικά. Το αλληλόμορφο του γονιδίου που εκφράζει τη γενετική πληροφορία εξαρτάται από τη γονεϊκή του προέλευση.

Ο μηχανισμός της γονιδιακής αποτύπωσης περιλαμβάνει απενγκατάσταση του επιγενετικού σήματος στα πρώιμα γαμετικά κύτταρα και επανενγκατάσταση του αποτυπώματος εκ νέου στα ώριμα γαμετικά κύτταρα και διατήρηση κατά τον ίδιο τρόπο μετά τη γονιμοποίηση.

Τα αποτυπωμένα γονίδια αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η έκφρασή τους βρίσκεται υπό τον έλεγχο του κέντρου μεθυλίωσης (imprinting center, IC).

Διαταραχές του μηχανισμού της γονιδιακής αποτύπωσης δεν ακολουθούν τη μενδελική κληρονομικότητα και σχετίζονται με πολλές αναπτυξιακές και νευροαναπτυξιακές διαταραχές καθώς και με την καρκινογένεση. Τα πρώτα νοσήματα στα οποία παρατηρήθηκε διαταραχή του μηχανισμού αυτού περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Prader-Willi και Angelman. Στην ίδια κατηγορία περιλαμβάνονται πολλά άλλα σύνδρομα (π.χ. Beckwith-Weidemann, Silver-Russell κ.α.)

Πίνακας 11: Σύνδρομα που προκαλούνται από το μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης (Zhubi et al.2014)

Σύνδρομο	Χρωμοσωμικές περιοχές γονιδιακής αποτύπωσης	Αποτυπωμένα γονίδια
Prader-Willi	15q11-q13	UBE3A, ATP10A(πατρικό) MKRN3, MAGEL2, NDN, SMURF-SNRPN (μητρικό)
Angelman	15q11-q13	UBE3A(πατρικό)
Beckwith-Wiedemann	11p15.5	IGF2, H19 (πατρικό) CDK1C, KCNQ1, KCNQ1OT1(μητρικό)
Silver-Russel	7p11.2-p13	GRB10(μητρικής) MEST, PEG1(πατρικής)

Τα σύνδρομα που σχετίζονται με διαταραχές της γονιδιακής αποτύπωσης αναδεικνύουν την επίδραση των αποτυπωμένων γονιδίων στις εγκεφαλικές λειτουργίες, στη συμπεριφορά όπως και το ρυθμιστικό τους ρόλο στην αύξηση και ανάπτυξη. (Zhubi et al.2014)

Επιγενετική και νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Οι εγκεφαλικές λειτουργίες είναι βιολογικές διαδικασίες με εξαιρετικά σύνθετους τρόπους ρύθμισης. Απαιτούν πολλαπλούς αλληλοσυνδεδεμένους μηχανισμούς, που η διαταραχή τους μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, στα οποία φαίνεται να συμμετέχει άμεσα η δυσλειτουργία των επιγενετικών μηχανισμών. (Loke et al. 2015)

Επιγενετική στη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος

Όπως προαναφέρθηκε, όχι μόνο γενετικοί παράγοντες αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στις ΔΑΦ. Ένας συνδυασμός κληρονομικότητας (G: Γενετικός παράγοντας όπως ο πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου) και εμπειρίας (E: περιβαλλοντικός παράγοντας) δηλαδή το “G x E” αποτελεί το βασικό σενάριο για την κατανόηση κοινών παθήσεων, μεταξύ αυτών και των ΔΑΦ. Στις πρόσφατες θεωρίες επικρατεί η υπόθεση ότι το “E” αλλάζει δυναμικά το “G” και προκαλεί χημικές τροποποιήσεις στο DNA και στις ιστόνες (επιγενετική), αλλά όχι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. (Loke et al. 2015)

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μεταβάλλουν ένα φαινότυπο, μπορούν να επηρεάσουν όχι μόνο το άτομο στο οποίο συμβαίνουν, αλλά επίσης τους μετέπειτα απογόνους σε διαδοχικές γενεές. Με άλλα λόγια, οι προγονικές εμπειρίες μπορούν να επηρεάσουν τους απογόνους, υπόθεση η οποία καλείται “Διαγενεαλογική Κληρονομιά”.(Loke et al. 2015)

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΑΦ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε, στο DSM-5 η Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος διαχωρίστηκε από τις μονογονιδιακές διαταραχές. Το ενδιαφέρον είναι πως αυτά τα γονίδια διαδραματίζουν λειτουργικό ρόλο στη ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης, την πρωτεϊνοσύνθεση, και κατ'επέκταση τη δομική σταθερότητα των νευρώνων. Εξαιτίας της συννοσηρότητας μεταξύ αυτισμού και των εν λόγω διαταραχών, αξίζει να αναφερθούν όσα είναι γνωστά για αυτές, και να αναλυθεί πώς οι μεταβολές σε αυτά τα γονίδια μπορούν να καταστρέψουν τη δομική σταθερότητα των νευρώνων.

Σύνδρομο Εύθραυστου Χ (Fragile X, γονίδιο FMR1)

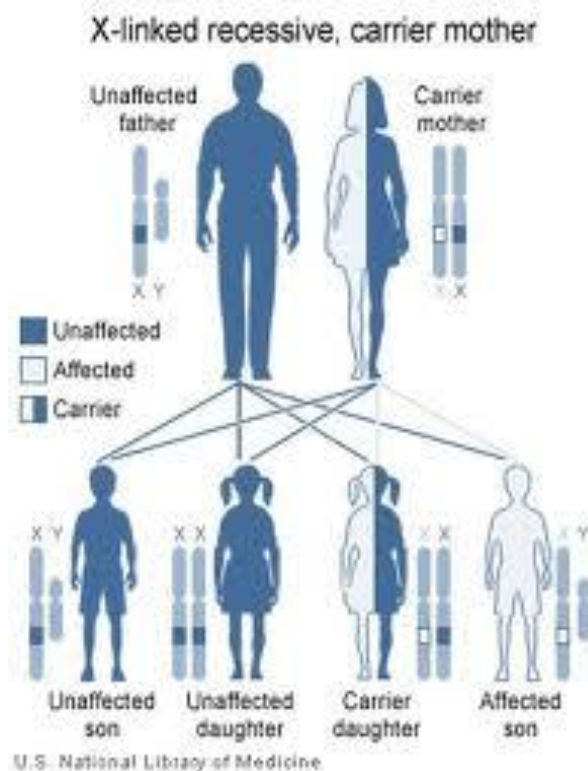
Σε ποσοστό ασθενών με σύνδρομο Εύθραυστου Χ εμφανίζονται κλινικά χαρακτηριστικά ΔΑΦ και για το λόγο αυτό μοριακή εξέταση για μεταλλάξεις του γονιδίου FMR1 συστήνεται σε ασθενείς με ΔΑΦ και με θετικά αποτελέσματα περίπου 1-3%.

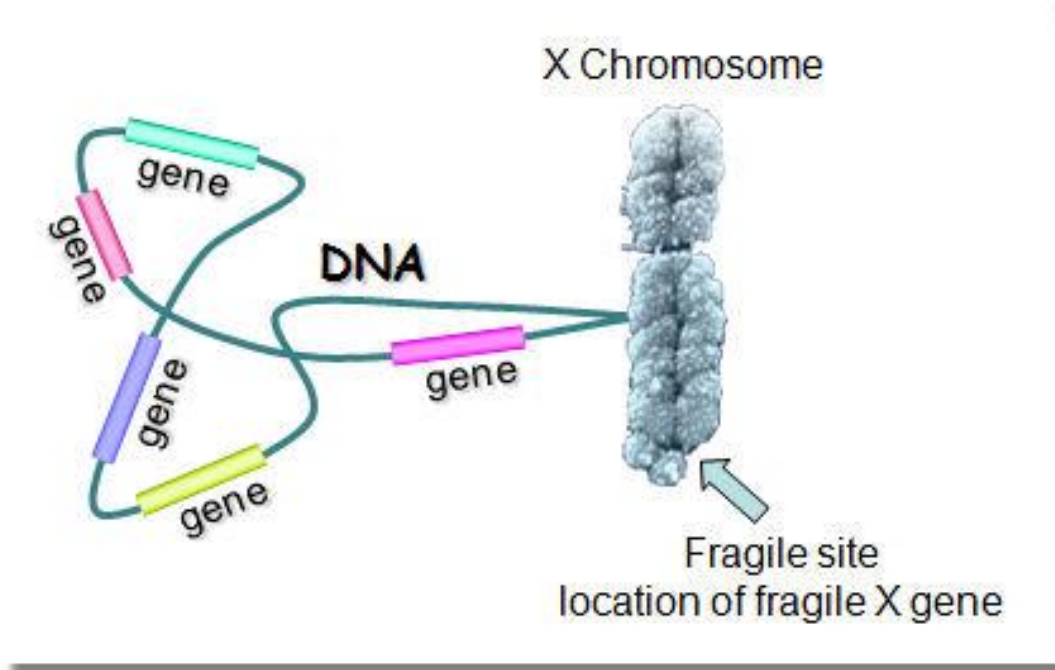
Εικόνα 10: Κληρονομικότητα του γονιδίου FMR1 Διαθέσιμη στο:

<http://torresbioclan.pbworks.com/w/page/22377111/Fragile%20X%20Syndrome>

Το γονίδιο FMR1 (Fragile X Mental Retardation gene) που βρίσκεται στο Χq27,3, κωδικοποιεί την FMRP.

Το σύνδρομο Εύθραυστου Χ ανήκει στην ομάδα νοσημάτων που οφείλονται σε δυναμικές μεταλλάξεις, δηλαδή επεκτάσεις πολυμορφικών επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών (CGG) πάνω από ένα μέγεθος (>200 επαναλήψεις=προμετάλλαξη, >1000 επαναλήψεις= πλήρως ανεπτυγμένη μετάλλαξη).





Εικόνα 11: Σύνδρομο ευθραύστου X, Χρωμόσωμα X με την χαρακτηριστική περίσφιξη (Jiraanot et al.2016)

Το σύνδρομο εμφανίζεται σε 1/5000 άρρενες και 1/4000-8000 θήλεα.

Άρρενες ασθενείς με πλήρη μετάλλαξη φαινοτυπικά μπορεί να έχουν μέτρια έως σοβαρή νοητική αναπηρία, μεγάλα αυτιά, εξέχον πηγούνι, χαλαρότητα συνδέσμων, μακροορχιδισμό, στοιχεία διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και αυτισμού.

Η έλλειψη FMRP σχετίζεται με ευρείες μορφολογικές αλλαγές στους δενδρίτες σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου: στο φλοιό, στον ιππόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα. (Jiraanot et al.2016)

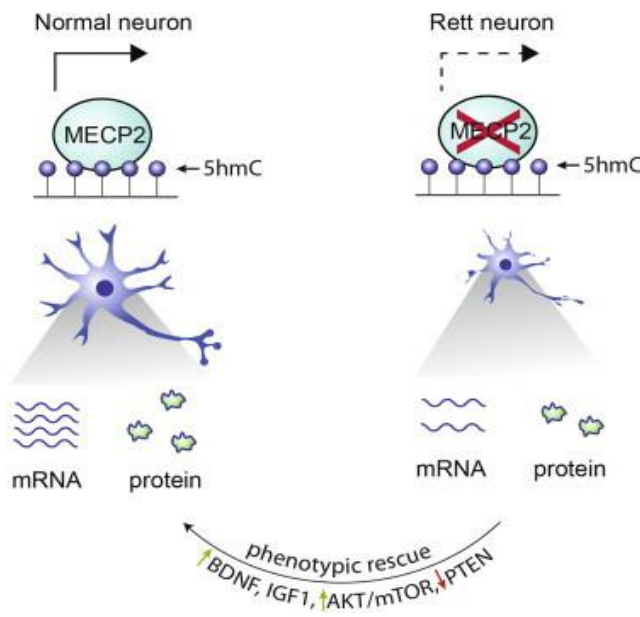
Σύνδρομο Rett (MECP2)

Ένα ακόμη σύνδρομο που σχετίζεται με τη ΔΑΦ είναι το σύνδρομο Rett. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MECP2, το οποίο ευθύνεται σχεδόν για το 96% των διαγνώσεων του Rett (1% των διαγνώσεων ΔΑΦ).

Το σύνδρομο Rett είναι μία χαρακτηριστική ΔΑΦ που περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες στερεοτυπικές κινήσεις των χεριών, επιληπτικές κρίσεις, αταξία βάδισης. Το σύνδρομο Rett είναι μια φυλοσύνδετη στο X επικρατής διαταραχή.

Το γονίδιο MECP2 βρίσκεται στο Χq28 και κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη δέσμευσης μεθυλίου-CpG 2 (MECP2), είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας με πολλαπλές λειτουργίες στη γονιδιακή ρύθμιση. Η MeCP2 αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα Sin3A/HDAC και προσδένεται στο μεθυλωμένο CpG στο DNA και επηρεάζει έναν αριθμό

Εικόνα 12: Παρουσία/ Απουσία της MECP2 σε φυσιολογικούς νευρώνες και σε νευρώνες συνδρόμου Rett Διαθέσιμη στο: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909\(13\)00401-3?code=cell-site](https://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909(13)00401-3?code=cell-site)



γονιδίων που συνδέεται με τη λειτουργία των συνάψεων (BDNF, DLX5, ID, CRH, IGFBP3, CDKL1, PCDHB1, PCDH7, LIN7A) στους νευρώνες και άλλους τύπους εγκεφαλικών κυττάρων.

Μεταλλάξεις και CNV's του MECP2, συμπεριλαμβανομένου του διπλασιασμού του γονιδίου, έχουν εντοπιστεί σε άτομα με ΔΑΦ χωρίς την ειδική διάγνωση του Rett. Η αυξορρύθμιση ή η μειορρύθμιση του MECP2, μεταβάλλει δραματικά τη δενδριτική και αξονική αρχιτεκτονική των νευρώνων, και διαταράσσει σημαντικά τη συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων.

Σύμφωνα με την Εθνική Ιστορική Μελέτη των ΗΠΑ για το σύνδρομο Rett, το 95% των περιπτώσεων του κλασσικού Rett προκαλείται από το MECP2, όμως μερικά χρόνια μετά την αναγνώριση του ρόλου του MECP2, μεταλλάξεις στο CDKL5 και στο FOXP1 εντοπίστηκαν ως αιτιολογικοί γενετικοί παράγοντες του συνδρόμου, και μάλιστα συνδέονται με βαριές μορφές του με πρώιμη έναρξη των συμπτωμάτων. (Ehrt et al, 2017)

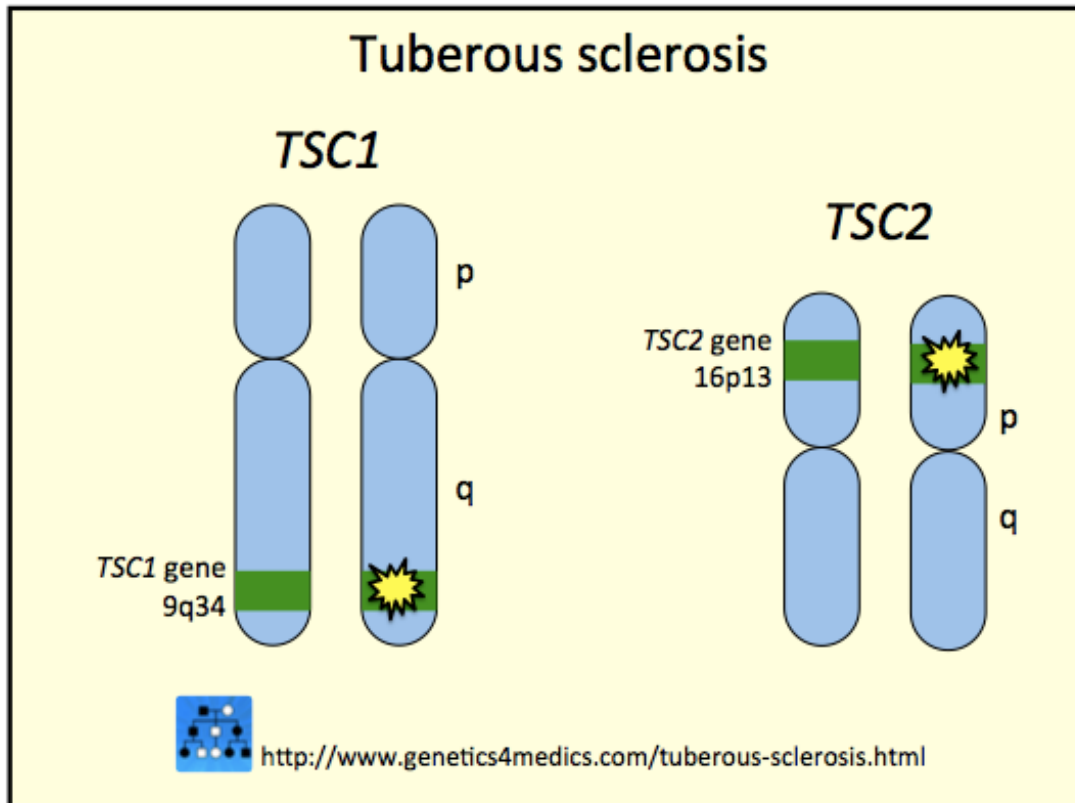
Οζώδης Σκλήρυνση (TSC1, TSC2)

Η Οζώδης Σκλήρυνση είναι μια γενετική διαταραχή η οποία μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τα αίτια της νόσου είναι τα TSC1 και TSC2.

Το γονίδιο TSC1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q34 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αμαρτίνη και είναι συνήθως οικογενές. Το TSC2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16p13.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη τουμπερίνη. Το σύμπλεγμα του TSC2 είναι συχνότερο από το TSC1

και συνδυάζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα. Και τα δύο γονίδια είναι ογκοκατασταλτικά, ενώ οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν έχουν ανασταλτική δράση στην οδό mTOR, η οποία επηρεάζει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Εικόνα 13: Γονίδια TSC1 και TSC2 της Οζώδους Σκλήρυνσης Διαθέσιμη στο:
<http://genetics4medics.com/tuberous-sclerosis.html>



Το 1908 σύμφωνα με τον Vogt η υποχρεωτική διαγνωστική τριάδα για την Οζώδη Σκλήρυνση περιελάμβανε την επιληψία, τη νοητική υστέρηση και τα αγγειοϊνωματώματα του προσώπου. Στην πορεία, με την εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων τα διαγνωστικά κριτήρια άλλαξαν.

Πολλά παιδιά με οζώδη σκλήρυνση εμφανίζουν αυτιστική συμπεριφορά. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 66% στο 1,5 ηλικιακό έτος και μειώνεται σε 50% στα 2,5 έτη, προφανώς λόγω των υπολοίπων χαρακτηριστικών του συνδρόμου που γίνονται πιο εμφανή όσο το άτομο μεγαλώνει. Επίσης, έχει βρεθεί ότι 1,1% με 1,3% ασθενών με αρχική διάγνωση ΔΑΦ, αργότερα εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικοί για μεταλλάξεις στα γονίδια TSC1, TSC2. (Rosti et al.2013)

Βέβαιη διάγνωση της Οζώδους Σκλήρυνσης έχουμε όταν υπάρχουν δύο μείζονα κριτήρια ή ένα μείζον με δύο ελάσσονα κριτήρια από την παρακάτω λίστα:

Πίνακας 12: Μείζονα και ελάσσονα κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου Οζώδους Σκλήρυνσης (Rosti et al.2013)

Μείζονα κριτήρια	Ελάσσονα κριτήρια
Αγγειοϊνώματα προσώπου	Πολλαπλά τυχαία κατανεμημένα εντυπώματα στην αδαμαντίνη των δοντιών
Μη τραυματικά ονύχια ινώματα	Αμαρτωματώδεις πολύποδες παχέως εντέρου
Υπομελανωτικές κηλίδες (>=3)	Κύστεις στα οστά
Πλάκες κολλαγόνου	Διαταραχές μετανάστευσης νευρώνων
Φλοιώδεις όζοι	Ίνωμα ούλων
Υποεπενδυματικοί όζοι	Μη νεφρικό αμάρτωμα
Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα	Άχρωμη πλάκα αμφιβληστροειδούς
Καρδιακό ραβδομύωμα	Δερματικές βλάβες
Λεμφαγγειοϊνωμάτωση	Πολλαπλές νεφρικές κύστεις
Νεφρικό αγγειομολίπωμα	

Σύνδρομο αμαρτωμάτων όγκων (PTEN)

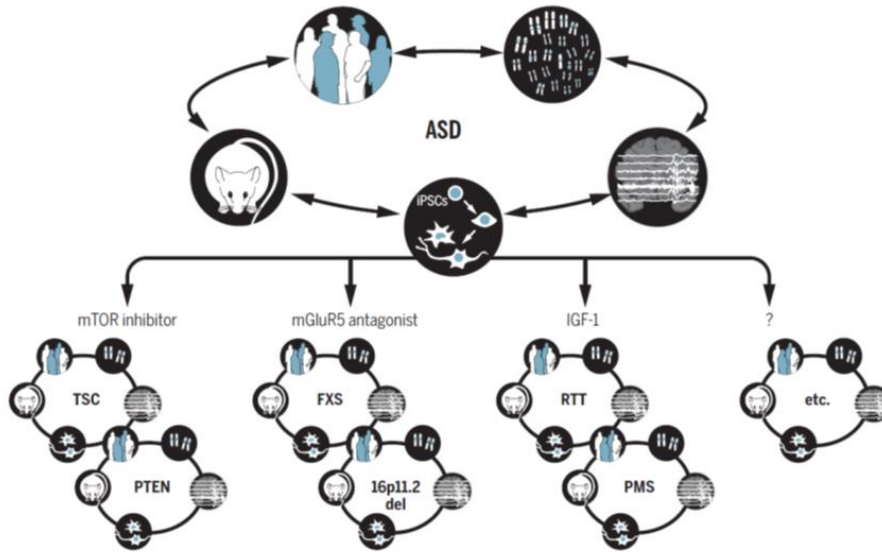
Οι μεταλλάξεις PTEN είναι γνωστό ότι προκαλούν μια ομάδα διαταραχών που ονομάζονται Σύνδρομο αμαρτωμάτων όγκων PTEN. Οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχουν βρεθεί σε παιδιά με αυτισμό και μικροκεφαλία σε ποσοστό 1-17%. Καθώς οι μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN σχετίζονται σημαντικά με σύνδρομο όγκων (Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba κ.α) είναι σημαντικό αυτοί οι ασθενείς και οι οικογένειές τους να εντάσσονται σε προγράμματα ιατρικής παρακολούθησης μετά τη μοριακή διάγνωση. (Rosti et al.2013)

Σύνδρομο Phelan- McDermid (SHANK3)

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στη συνεχόμενη γονιδιακή εξάλειψη της περιοχής 22q13.3. Το γονίδιο SHANK3 που βρίσκεται στη συγκεκριμένη περιοχή αναφέρεται ως μεταλλαγμένο στο 1-5% των διαγνώσεων ΔΑΦ, επιληψίας, υπερανάπτυξης, υποτονίας και απουσίας λόγου.

Ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα, καθώς και προβλήματα ακοής, τάση υπερθερμίας, έλλειψη ιδρώτα, αυξημένη ανοχή στον πόνο, ανάρμοστη συμπεριφορά μάσησης, σχετικές κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν για το εν λόγω σύνδρομο. (Rosti et al.2013)

Εικόνα 14: Μονοπάτια στα οποία συμμετέχουν τα γονίδια που ευθύνονται για το κάθε σύνδρομο που σχετίζεται με ΔΑΦ (Sahim M., Sur M. 2015)



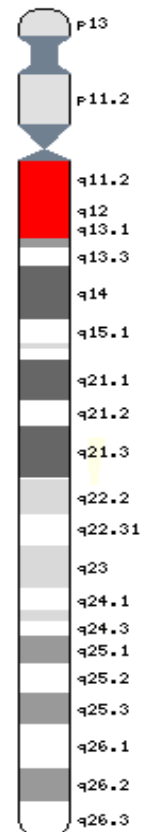
Σύνδρομο Prader-Willi

Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS) είναι μία χαρακτηριστική επιγενετική διαταραχή, κατά την οποία περίπου το 70% των ασθενών έχουν ένα χρωμοσωμικό έλλειμμα στο 15q11-q13, μονογονεϊκή δισωμία (UPD) (25%) και ένα 5% έλλειμμα στη χρωμοσωμική περιοχή του κέντρου αποτύπωσης. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 1/10000 – 1/30000. Προκαλείται από την έλλειψη των πατρικών αντιγράφων των γονιδίων SNRPN και NECDIN μαζί με συστάδες snoRNAs: SNORD64, SNORD107, SNORD108, 2 αντιγράφων του SNORD109, 109 αντίγραφα του SNORD116 και 148 αντίγραφα του SNORD115.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν:

- νευρογνωσιακές ελλείψεις
- υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας
- υποτονία μυών
- χαμηλό ανάστημα
- μικρά χέρια και πόδια
- υπεργοναδισμό
- υπερφαγία (ξεκινά από βρέφος) και ακόλουθη παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Εικόνα 15: Χρωμόσωμα 15. Με κόκκινο χρώμα διακρίνεται η περιοχή PWS/AS Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%933Willi_syndrome



- Μέσος όρος νοητικού πηλίκου IQ: 60-70
- Προκλητική συμπεριφορά (Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, αυτοτραυματισμός, παράφορη οργή)

Η συχνότητα εμφάνισης της ΔΑΦ στο σύνδρομο είναι: για την κατηγορία της μονογονεϊκής δισωμίας περίπου 37,7%, ενώ για την κατηγορία του ελλείματος περίπου 18,5%. (Bennet et al.2015)

Σύνδρομο Angelman (UBE3A)

Το γονίδιο UBE3A είναι ένα πατρικά αποτυπωμένο γονίδιο που εντοπίζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 15 και κωδικοποιεί ένα μέλος των E3 λιγασών της ουβικιτίνης. Επειδή το γονίδιο UBE3A είναι επιλεκτικά αποτυπωμένο σε ώριμους νευρώνες, η επιγενετική του ρύθμιση σχετίζεται με αρκετές νευροαναπτυξιακές διαταραχές. (Rosti et al.2013)

Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητας στο μητρικά εκφραζόμενο αντίγραφο του UBE3A προκαλεί το σύνδρομο Angelman, μια σοβαρή αναπτυξιακή διαταραχή, χαρακτηριζόμενη από καθυστέρηση ανάπτυξης, νοητική αναπηρία, ανθεκτική επιληψία, σοβαρή διαταραχή λόγου, “ruppet like” αταξία και παροξυσμούς γέλιου. (Rosti et al.2013)

Ο διπλασιασμός του μητρικού αντιγράφου οδηγεί στο σύνδρομο Dup15q, μια παρεμφερή διαταραχή με το σύνδρομο Angelman που εμφανίζει επιπλέον σοβαρά αυτιστικά χαρακτηριστικά. (Rosti et al.2013)

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Η γενετική συμβουλευτική είναι η διαδικασία κατά την οποία παρέχονται πληροφορίες σε ασθενείς ή άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για γενετικό νόσημα καθώς και σε υποψήφιους γονείς ή οικογένειες. Οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν την κλινική εικόνα του νοσήματος, την πορεία του, τις θεραπευτικές δυνατότητες, τον κίνδυνο επανεμφάνισης ή μεταβίβασής του και τους τρόπους πρόληψης.

Το γεγονός ότι η ΔΑΦ μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς και/ή περιβαλλοντικούς παράγοντες καθιστά τη διαδικασία επεξήγησης του κινδύνου εμφάνισης, κατά τη γενετική συμβουλευτική, πολύπλοκη.

Πρόσφατες ανακαλύψεις σε σχέση με τη γενετική του αυτισμού έχουν προκαλέσει μια μεταβολή στην άσκηση της γενετικής συμβουλευτικής: στο παρελθόν η γενετική συμβουλευτική αποτελούνταν από έναν υπολογισμό κινδύνου με βάση το οικογενειακό ιστορικό, ενώ σήμερα, εκτιμήσεις βασιζόμενες σε αποτελέσματα εξετάσεων σε συγκεκριμένα άτομα επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Ο πρώτος στόχος αυτών των εξετάσεων είναι να ταυτοποιήσουν τη λεγόμενη μονογονιδιακή μορφή του αυτισμού, που θα επιτρέψει σε ένα επαρκές πλάνο δράσης. Η γενετική πληροφορία που επιβεβαιώνει μια διάγνωση μπορεί να επιτρέψει στα άτομα να είναι καλύτερα προετοιμασμένα για τις προκλήσεις της ανατροφής του παιδιού και να ξεκινήσουν συμπεριφορικές παρεμβάσεις σε πρώιμη ηλικία.

Ένα πλεονέκτημα της εύρεσης γενετικών ή άλλων βιοδεικτών για τη ΔΑΦ μπορεί να είναι το να βοηθήσει στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της διαγνωστικής διαδικασίας και κατά συνέπεια να αποφεύγεται περιττή ταλαιπωρία για τα άτομα και εγκυρότερα αποτελέσματα.

Ένας άλλος λόγος για την εξέταση είναι ότι οι γονείς θέλουν να γνωρίζουν την αιτία, όπως επίσης και πόσο πιθανό είναι τα άλλα τους παιδιά να εμφανίσουν την πάθηση, και τι να πουν στα άλλα μέλη της οικογένειας για τον κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής.

Αν η γενετική μετάλλαξη που συνέβη είναι *de novo*, μπορεί επίσης να ανακουφίσει τους γονείς από το αίσθημα ευθύνης. Ωστόσο, σε περίπτωση κληρονομικής μετάλλαξης, μπορεί να αυξήσει το αίσθημα των ενοχών, ιδίως στο γονέα που είναι ο φορέας και μπορεί να οδηγήσει στο στιγματισμό ανάμεσα στις οικογένειες. (Hens et al.2016)

Βιοηθική-Προβληματισμοί

Οι Jordan και Tsai (2010) αναφέρουν έναν άλλο προβληματισμό, πως το να εξετάζεσαι για μια πάθηση έχει νόημα αν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία και αν η εξέταση επιτρέπει την επιλογή για καλύτερη αντιμετώπιση. Σε αυτή την περίπτωση, ο έγκαιρος εντοπισμός και η εντατική αντιμετώπιση των αιτιών της πάθησης φαίνεται πως οδηγούν σε βελτιωμένα αποτελέσματα.

Από την άλλη μεριά, πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι καθώς η ΔΑΦ είναι μια πολυπαραγοντική πάθηση, και τα γονίδια απλώς μεταφέρουν την προδιάθεση, αυτές οι εξετάσεις μπορεί να δώσουν πολλά ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα και κατ'επέκταση να έχουν περιορισμένη κλινική εγκυρότητα.

Ένας ακόμα προβληματισμός των συγγραφέων είναι το κατά πόσο παιδιά που εξετάστηκαν και βρέθηκαν θετικά στην προδιάθεση εμφάνισης ΔΑΦ αλλά δε θα αναπτύξουν ποτέ τη διαταραχή, θα στιγματιστούν χωρίς να υπάρχει ουσιαστικός λόγος. Διάφορες έρευνες δείχνουν πως ένα θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση μπορεί να επηρεάσει τη δυναμική γονέα-παιδιού και να οδηγήσει σε ανησυχία και άγχος.

Μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα στην εξέταση σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης του παιδιού, μπορεί να περάσει πολύς καιρός μέχρι να γίνει διάγνωση αν σίγουρα το παιδί έχει ΔΑΦ, και το αποτέλεσμα της εξέτασης μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που οι άλλοι παίρνουν αποφάσεις για αυτό το παιδί, όπως επίσης και το δικαίωμα του παιδιού αυτού σε ένα ανοιχτό μέλλον.

Ακόμα όπως και στην περίπτωση του αληθώς θετικού αποτελέσματος, οι Tabor και Cho αμφισβητούν το κατά πόσο μπορούμε να καταλάβουμε τη φυσιολογική ποικιλομορφία ώστε να διακρίνουμε πότε είναι μία κατάσταση μη φυσιολογική ή παθολογική, καθώς μερικές μορφές ΔΑΦ έχουν χαρακτηριστεί παθολογικές χωρίς αυτό να είναι απαραίτητο.

Ενισχύοντας αυτή την άποψη, οι Walsh κ.α. αναφέρουν πως μια βιολογική ταμπέλα δε θα έπρεπε να προδικάζει πιθανές θεραπευτικές μεθόδους σε άτομα που θεωρείται πιθανό να αναπτύξουν ΔΑΦ. (Hens et al. 2016)

Επιλογές Αναπαραγωγής

Δεν είναι ασυνήθιστο σήμερα για ένα ιατρικά ενημερωμένο ζευγάρι που σχεδιάζει ή περιμένει παιδί να σκέφτεται να κάνει έλεγχο γονιδιώματος για τους ίδιους ή το έμβρυο.

Η ανακάλυψη των γενετικών ή οικογενών παραγόντων κινδύνου μπορεί να επηρεάσει τον οικογενειακό προγραμματισμό. Οι υποψήφιοι γονείς μπορεί να χρησιμοποιήσουν αυτή την πληροφόρηση για να απέχουν από την αναπαραγωγή ή να αποτρέψουν τη γέννηση ενός ή επόμενου παιδιού με ΔΑΦ κατά την προγεννητική διάγνωση ή την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGD) μπορεί να πραγματοποιηθεί στη βάση μιας συγκεκριμένης γενετικής μετάλλαξης ή στη βάση επιλογής φύλου (καθώς η διαταραχή είναι 4 φορές συχνότερη στα αγόρια).

Σε κάποιες χώρες η άμβλωση σε περιπτώσεις αναπηρίας θεωρείται ως αποδεκτή παρέμβαση υγείας. Μια τέτοια τοποθέτηση μπορεί από μόνη της να δημιουργήσει προβληματισμούς, και να περιπλέξει τον τρόπο που παιδιά και ενήλικες με αυτισμό βλέπουν τους εαυτούς τους και πόσο εκτιμώνται ως άνθρωποι.

Κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν το σύνδρομο Asperger για να επιδείξουν τη διαφωνία τους σχετικά με την εφαρμογή συγκεκριμένων ηθικών αρχών στην εμβρυική διαλογή ή τον τερματισμό κύησης.

Παρόλα αυτά εφόσον η άμβλωση είναι μια προσωπική απόφαση και όχι μια κοινωνική ή πολιτική τοποθέτηση, θα υπάρξουν άνθρωποι για τους οποίους ο φόβος της ασθένειας ή της χρόνιας αναπηρίας, δικαιολογεί την άμβλωση ή την απόφαση να μην εμφυτευτεί ένα έμβρυο. (Hens et al. 2016)

Δικαίωμα μελών οικογένειας στη Γενετική Πληροφόρηση και Στίγμα

Ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα είναι επίσης αν τα μέλη της οικογένειας που μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης ή να αντιμετωπίσουν το βάρος της φροντίδας ενός συγγενούς, έχουν δικαίωμα στη γενετική πληροφόρηση σχετικά με ένα άλλο μέλος, και αυτό είναι ένα σημείο που αγγίζει τα όρια του απορρήτου.

Πίνακας 13: Προβληματισμοί σε σχέση με τη γενετική εξέταση της ΔΑΦ (Hens et al. 2016)

Προβληματισμοί σε σχέση με τη γενετική εξέταση της ΔΑΦ	
Ζήτημα εξέτασης	Κλινικός Περιορισμός
Απόφαση για εξέταση	Ποιος θέλει να μάθει;
Ένδειξη	Υπερέμφαση γενετικών αιτιών
Κλινική χρησιμότητα	Ιατρική μετάφραση/ θεραπευτική δράση, μη διαθέσιμη για τις περισσότερες διαταραχές
Εγκυρότητα	Διαφορετικές προσεγγίσεις
Περιπλοκότητα	Φαινοτυπική/ Γονοτυπική ετερογένεια, γονιδιακή πλειοτροπία, ποικίλη έκφραση
Εμπορευματοποίηση	Εξέταση κατόπιν αιτήματος του καταναλωτή, ανακριβής συμβουλευτική προ-εξέτασης
Ηθικοί	Πιθανή επίπτωση στην επιλογή αναπαραγωγής
Νομικοί	Συναίνεση; Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης
Κοινωνικοί/ Φιλοσοφικοί	Αποκλίνουσες οπτικές της ανθρώπινης ποικιλομορφίας, της αναπηρίας και των δικαιωμάτων των ΑμεΑ

Σύμβουλος Γενετικής

Στη διακήρυξη της UNESCO για τα γενετικά δεδομένα του ανθρώπου (2003) και συγκεκριμένα στο άρθρο 11 αναφέρεται το εξής: «Όταν γενετικές εξετάσεις, οι οποίες ενδέχεται να έχουν σημαντικές συνέπειες για την υγεία ενός προσώπου, κρίνονται σκόπιμες, είναι ηθικά επιβεβλημένο να υπάρχει διαθέσιμη γενετική συμβουλευτική με κατάλληλο τρόπο. Η γενετική συμβουλευτική οφείλει να γίνεται με αντιαυταρχικό τρόπο, να είναι προσαρμοσμένη στα πολιτιστικά πρότυπα και να εξυπηρετεί το συμφέρον του ενδιαφερόμενου προσώπου».

Σύμβουλος γενετικής μπορεί να είναι ένας επαγγελματίας υγείας που είναι εκπαιδευμένος στο να βοηθάει τις οικογένειες να καταλάβουν τις γενετικές διαταραχές και να τους παρέχει πληροφορίες και υποστήριξη. Στις αρμοδιότητές του περιλαμβάνονται τα εξής:

- Ανίχνευση προβλήματος- λήψη ιστορικού
- Συνεργασία με τους κλινικούς γενετιστές για τον προσδιορισμό του προβλήματος
- Ψυχολογική, κοινωνική και διασυνδεδετική υποστήριξη
- Πλήρη ενημέρωση της οικογένειας σχετικά με την κληρονομικότητα, τον έλεγχο, τη διαχείριση, την πιθανότητα επανεμφάνισης

Συμβουλευτική Γονέων

Πληθώρα συναντήσεων χρειάζονται για να βοηθήσει κανείς τους γονείς να ξεπεράσουν την άρνηση, να καταλάβουν τη διαταραχή και να προσεγγίσουν την αποδοχή, ώστε να μπορούν να κάνουν θετικά σχέδια για το μέλλον. Λεπτομέρειες για την πάθηση, τις μεθόδους διαχείρισης, προγράμματα παρέμβασης, φαρμακοθεραπεία, εκπαιδευτικό πλαίσιο, πρόγνωση, προετοιμασία για το μέλλον, χρειάζεται να συζητηθούν σε βάθος. Θα πρέπει να παρέχεται υλικό έγκυρων πηγών, καθώς κυκλοφορεί σωρεία ανακριβών πληροφοριών στο διαδίκτυο.

Η γενετική συμβουλευτική περιλαμβάνει την εξήγηση της πιθανότητας επανεμφάνισης. Όταν δεν υπάρχει ανιχνεύσιμη αιτιολογία, η πιθανότητα αυτή είναι 10-19% σε οικογένειες με ένα παιδί που φέρει τη διάγνωση, και 33% αν δύο ή περισσότερα παιδιά φέρουν την πάθηση. (Vorstman et al.2017)

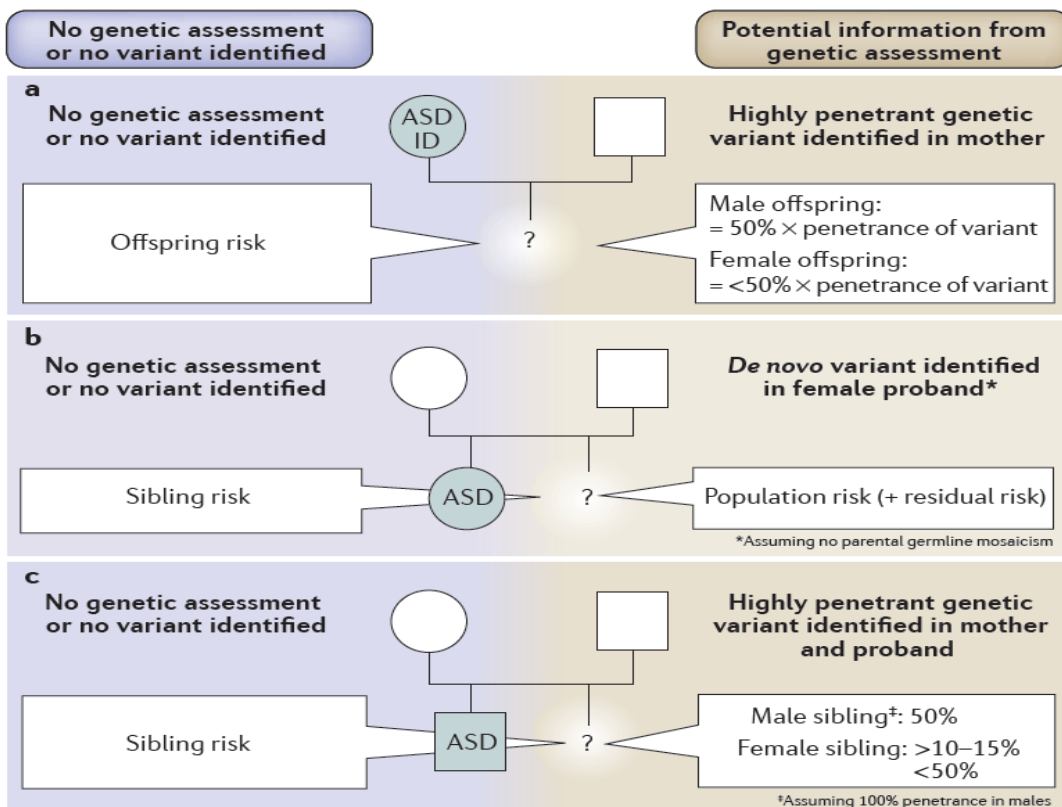
Γενετική Συμβουλευτική σε παιδιά με ΔΑΦ

Σε αρνητικές εξετάσεις (χωρίς προφανή αιτιολογία):

Συμβουλευτική σχετικά με την πιθανότητα επανεμφάνισης με βάση μελέτες που έχουν γίνει σε αδέρφια. (ποσοστό μέχρι 20%)

Σε θετικές εξετάσεις (έχει βρεθεί αιτιολογία):

1. Συμβουλευτική σχετικά με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη και τα σχετιζόμενα κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων της συννοσηρότητας, της θεραπείας και της πρόγνωσης
2. Παραπομπή στους κατάλληλους ειδικούς (Vortsman et al.2017)



Εικόνα 18: Γενετική συμβουλευτική στη ΔΑΦ κατά περίπτωση (Vortsman et al.2017)

ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ

Εμβόλια

Ένα από τα πιο πολυσυζητημένα θέματα γύρω από τον αυτισμό είναι το κατά πόσο τα εμβόλια αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ.

Η ιδέα ότι τα εμβόλια και η ΔΑΦ σχετίζονται, ξεκίνησε από το άρθρο των Wakefield κ.α. το 1998 με τίτλο «Ειλεακή λεμφοειδής οζώδης υπερπλασία, μη ειδική κολίτιδα και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή σε παιδιά». Στο άρθρο αναφέρεται πως δεν αποδεικνύεται συσχέτιση μεταξύ του MMR και της ΔΑΦ, αλλά υπόνοια συσχέτισης. Σε άρθρο του ίδιου το 2000, η συσχέτιση προτείνεται πάλι αλλά χωρίς αποδείξεις.

Ωστόσο το συγκεκριμένο άρθρο αποσύρθηκε το 2010 εξαιτίας ηθικών και μεθοδολογικών προβλημάτων. Σε συνέχεια, μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου MMR (ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας) και της ΔΑΦ. Επίσης δημιουργήθηκαν υποψίες ότι η θειομερσάλη, που εμπεριέχεται σε άλλα εμβόλια ως συντηρητικό, συγκεκριμένα στο εμβόλιο Διφθερίτιδας-Τετάνου-Κοκκίτη (DTP) ή της ενήλικης δόσης του (DT) ,μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΦ. (Taylor et al.2014)

Σε έρευνα των Uno κ.α. το 2015 μελετήθηκε η σχέση του εμβολίου ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας και των εμβολίων που περιέχουν θειομερσάλη και τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ. Μετρήθηκε η έκθεση στη θειομερσάλη στους 1, 3, 6, 12, 18, 24 και 36 μήνες για να συμπεράνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ λόγω της πρώιμης έκθεσης στο MMR και τα εμβόλια που περιέχουν θειομερσάλη. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν πως δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ των περιπτώσεων και της ομάδας ελέγχου, και τα χαρακτηριστικά της ΔΑΦ γίνονται εμφανή μετά τους 36 μήνες. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι οι εμβολιασμοί που προηγούνται της ηλικίας διάγνωσης δεν αποτελούν κίνδυνο εμφάνισης για τη ΔΑΦ.

Το εμβόλιο MMR

Το εμβόλιο Ιλαράς-Ερυθράς-Παρωτίτιδας (MMR), περιλαμβάνεται στον υποχρεωτικό εθνικό εμβολιασμό στα παιδιά και η ένδειξή του είναι στους 12-15 μήνες η πρώτη δόση, και η δεύτερη δόση 4-6 ετών. Είναι διαθέσιμο με δυο εμπορικές ονομασίες στη χώρα μας, MMR Vax Pro της εταιρείας Sanofi Pasteur, και Priorix από την εταιρεία GlaxoSmithKline.

Παρά το γεγονός ότι ένα τεράστιο μέρος των ερευνών της τελευταίας 15ετίας έχει αφιερωθεί στη μελέτη αυτής της συσχέτισης, όπου καμία σύνδεση δε βρέθηκε μεταξύ του εμβολίου MMR και της ΔΑΦ, κάποιοι γονείς αλλά και επαγγελματίες συνεχίζουν να συνδέουν τα εμβόλια και τη ΔΑΦ.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή στάσης απέναντι στους εμβολιασμούς και το χειρότερο είναι η άρνησή τους στην πραγματοποίηση του εμβολίου MMR ή και όλων των εμβολίων για τα παιδιά τους. Τα χαμηλά επίπεδα εμβολιασμών που έχει προκαλέσει το λεγόμενο «αντιεμβολιαστικό κίνημα» αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία, μειώνοντας και την ατομική αλλά κυρίως τη συλλογική ανοσία με αποκορύφωμα την πρόσφατη επανεμφάνιση της Ιλαράς, με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζονται μεταξύ ανεμβολίαστων ατόμων.

Οικογένειες που έχουν παιδί με ΔΑΦ μπορεί να είναι κάπως προβληματισμένες εξαιτίας των αναφορών συσχέτισης του MMR με τη ΔΑΦ, παρά την έλλειψη αποδείξεων. Έρευνες δείχνουν πως πολλοί γονείς παιδιών με ΔΑΦ πιστεύουν πως το εμβόλιο MMR αποτέλεσε βασική αιτία. Αυτή η πεποίθηση, σε συνδυασμό με τη γνώση ότι τα μικρότερα αδέρφια παιδιών με ΔΑΦ έχουν ήδη μεγάλες πιθανότητες εμφάνισης ΔΑΦ από γενετικής άποψης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, μπορεί να οδηγήσει τους γονείς στην αποφυγή εμβολιασμού των μικρότερων παιδιών τους. Σε πρόσφατες μελέτες με συμμετέχοντες γονείς παιδιών με ΔΑΦ, το 20% περίπου παραδέχτηκε πως καθυστέρησε τον εμβολιασμό με MMR στα μικρότερα αδέρφια.

Σε έρευνα των Jain κ.α. το 2015 στις ΗΠΑ, τα αποτελέσματα συνάδουν με τις προηγούμενες έρευνες και με έρευνες σε άλλους πληθυσμούς, δηλαδή καμία συσχέτιση μεταξύ εμβολιασμού MMR και αυξημένου ποσοστού ΔΑΦ. Επίσης δε βρέθηκαν ενδείξεις ότι η λήψη ενός ή δύο δόσεων MMR σχετίζεται με την αύξηση κινδύνου ΔΑΦ σε αδέρφια παιδιών με ΔΑΦ.

Απόψεις σχετικά με τη ΔΑΦ

Στο άρθρο «Lay beliefs about autism spectrum disorder among the general public and childcare providers» των Mitchell και Locke (2015) καταγράφηκαν οι πεποιθήσεις του γενικού πληθυσμού στις ΗΠΑ και τον Καναδά, και επαγγελματιών υγείας που εργάζονται σε υπηρεσία παιδικής φροντίδας στο Αϊνταχο. Στα γενικά ευρήματα της έρευνας τους αναφέρονται:

- Η βασικότερη πηγή πληροφόρησης σχετικά με τη ΔΑΦ (ιδίως για τα άτομα χωρίς προσωπική συσχέτιση) ήταν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Η επόμενη συχνότερη πηγή είναι προσωπικές επαφές (φίλοι, οικογενειακό περιβάλλον), ενώ ελάχιστοι έλαβαν πληροφορίες από γιατρούς, κλινικές και νοσοκομεία εκτός αν είχαν κάποιο μέλος της οικογένειάς τους με ΔΑΦ.
- Παρά τους περιορισμούς στην πληροφορία, οι συμμετέχοντες στην έρευνα ορθώς ανέφεραν πως η ΔΑΦ διαγιγνώσκεται στην πρώιμη παιδική ηλικία, και ότι οι κύριες μέθοδοι εξέτασης είναι η παρατήρηση και ψυχομετρικά, αναπτυξιακά και συμπεριφορικά τεστ.
- Σε σχέση με την αιτιολογία των ΔΑΦ οι περισσότεροι συμμετέχοντες σωστά εστίασαν σε νευρολογικές και γενετικές αιτίες, ωστόσο ένα 5% ανέφερε τη διατροφή και ένα 10% τα εμβόλια ως βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες της ΔΑΦ.
- Τα άτομα που ανήκουν σε μειονότητες με μειωμένη προσβασιμότητα στις υγειονομικές υπηρεσίες, φαίνεται πως ακόμα περισσότερο λαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τη ΔΑΦ από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Επίσης αναφέρουν τη διαταραχή ως «ψυχική διαταραχή» και ως «παράλογο τρόπο σκέψης».
- Τα άτομα που είχαν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο είναι πιο πιθανό να αντλήσουν πληροφορίες για τη ΔΑΦ κατά τις σπουδές ή την εργασία τους και λιγότερο από την τηλεόραση ή άλλα μέσα μαζικής ενημέρωσης.
- Η ΔΑΦ αφορά πολλές οικογένειες. Περίπου το 12% των συμμετεχόντων ανέφερε ότι οι ίδιοι ή κάποιο μέλος της οικογένειάς τους (συνηθέστερα παιδί ή αδελφός) είχε ΔΑΦ. Σε σύγκριση με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες, οι συμμετέχοντες με προσωπική επαφή με τη ΔΑΦ ήταν πιο πιθανό να έχουν λάβει πληροφόρηση από προσωπικές επαφές, προσωπική εμπειρία και ιατρικές υπηρεσίες.
- Σε σχέση με άτομα από το γενικό πληθυσμό, οι εργαζόμενοι στον παιδιατρικό χώρο ήταν πιο πιθανό να έχουν λάβει την περισσότερη από τη γνώση τους σχετικά με τη ΔΑΦ από ακαδημαϊκές, επαγγελματικές και προσωπικές εμπειρίες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ-ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η προσέγγιση σε παιδαγωγικό επίπεδο των ΔΑΦ είναι κατά κύριο λόγο εξατομικευμένη, και σχετίζεται με τη βιολογική ηλικία και το αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού, ενώ συνεχίζει καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου αλλά διαφοροποιημένα. Η οικογένεια και το σχολείο αποτελούν τα πρωταρχικά θεραπευτικά πλαίσια, εντός των οποίων διαμορφώνονται οι κοινωνικές δεξιότητες.

Η θεραπευτική προσέγγιση στα παιδιά με ΔΑΦ δομείται κυρίως με εκπαιδευτικές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις, επίσης, με ψυχοθεραπεία και σε κάποιες περιπτώσεις φαρμακευτική αγωγή.

Ένα πρόγραμμα που στοχεύει στη βοήθεια των γονέων και τη βελτίωση της προσαρμοστικότητας και της δυνατότητας μάθησης ενός παιδιού θα πρέπει να συνυπολογίσει (Volkmar et al. 2009):

- A. Την ηλικία και την αναπτυξιακή κατάσταση του ατόμου
- B. Το βαθμό σοβαρότητας των βασικών συμπτωμάτων της ΔΑΦ
- Γ. Συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές (π.χ. επιληψία, ΔΕΠ-Υ)
- Δ. Παρουσία πρόσθετων ιατρικών καταστάσεων

Η λίστα των προγραμμάτων παιδαγωγικής παρέμβασης (ΙΕΠ,2015), περιλαμβάνει:

Πρώιμη παρέμβαση

Το πρόγραμμα παρέμβασης θα πρέπει να γίνεται πριν την ηλικία των 4 ετών και να εστιάζει σε όλους σχεδόν τους τομείς της ανάπτυξης. Στην αρχή θα πρέπει να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη κινήτρων για συμμετοχή στη μαθησιακή διαδικασία, στη δημιουργία θετικής παιδαγωγικής σχέσης και στον περιορισμό των δυσπροσάρμοστων μορφών συμπεριφοράς.

Αργότερα το πρόγραμμα αποσκοπεί στη διδασκαλία δεξιοτήτων προσοχής, μίμησης, μάθησης μέσω παρατήρησης, κατανόησης και εκφοράς του λόγου, κοινωνικής αλληλεπίδρασης, παιχνιδιού, αναγνώρισης και έκφρασης συναισθημάτων, ανάπτυξης αδρής και λεπτής κινητικότητας και δεξιοτήτων αυτοεξυπηρέτησης και ψυχαγωγίας.

Τέλος, ανάλογα με τις ανάγκες του παιδιού θα πρέπει να γίνεται διδασκαλία προσχολικών και σχολικών δεξιοτήτων οι οποίες θα προάγουν την προσαρμογή του στο σχολικό περιβάλλον.

Εφαρμοσμένη Ανάλυση της συμπεριφοράς (ABA)

Η εφαρμοσμένη ανάλυση της συμπεριφοράς έχει οριστεί ως «η επιστήμη που εφαρμόζει μεθόδους προκύπτουσες από τις αρχές του Συμπεριφορισμού. Σκοπός της, είναι να βελτιώσει τη συμπεριφορά του ανθρώπου σε ικανοποιητικό βαθμό και σε σημαντικούς τομείς». Τα προγράμματα και οι παρεμβάσεις που αναπτύχθηκαν από την ABA για την εκπαίδευση παιδιών με ΔΑΦ διακρίνονται σε δομημένα και νατουραλιστικά. (ΙΕΠ,2015)

Η δομημένη Συμπεριφορική παρέμβαση επικεντρώνεται στη συστηματική διδασκαλία μικρών, μετρήσιμων μονάδων συμπεριφοράς. Κάθε δεξιότητα αναλύεται σε μικρότερα βήματα, τα οποία διδάσκονται με συγκεκριμένο τρόπο και με τη χρήση τμηματικής βοήθειας.

Η νατουραλιστική Συμπεριφορική παρέμβαση, θέτει στο επίκεντρο το ίδιο το παιδί, με την έννοια ότι το βάρος της παρέμβασης μεταφέρεται στην αυθόρμητη πρωτοβουλία του παιδιού, ενώ η ενίσχυση σχετίζεται άμεσα με την επικοινωνιακή προσπάθεια του μαθητή.

Πρόγραμμα TEACCH

Το TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children) αποτελεί μια ψυχοεκπαιδευτική προσέγγιση που αντλεί μεγάλο μέρος των διδακτικών της τεχνικών από την ανάλυση της συμπεριφοράς και κυρίως από τις νατουραλιστικές προσεγγίσεις, αφού δίνει έμφαση στην αυθόρμητη χρήση του λόγου, στη γενίκευση και στην κατ'ευκαιρία μάθηση.

Η φιλοσοφία του TEACCH στηρίζεται στην κατανόηση και το σεβασμό των ατόμων με ΔΑΦ. Βασικό σκοπό της εκπαίδευσης αποτελεί η βελτίωση των δεξιοτήτων του παιδιού. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις δεξιότητες επικοινωνίας, οι οποίες υποβοηθούνται από τη χρήση φωτογραφιών και συμβόλων και στην αυτόνομη εργασία. (ΙΕΠ, 2015)

Υπάρχουν αρκετά αντίστοιχα προγράμματα εξίσου αποτελεσματικά όπως το PECS, το MAKATON κ.α.

Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις πέραν της παιδαγωγικής και της φαρμακευτικής αγωγής, που οδηγούν σε μεγάλη και ουσιαστική βελτίωση των δεξιοτήτων των ατόμων με ΔΑΦ είναι η λογοθεραπευτική, η εργοθεραπευτική και φυσικοθεραπευτική παρέμβαση, όπως επίσης σημαντικότερη είναι η ταυτόχρονη ψυχολογική στήριξη της οικογένειας και η συμβουλευτική γονέων. Χρήσιμη αποδεικνύεται και η υποστήριξη από διατροφολόγο, και στην ενίσχυση του οργανισμού στα προβλήματα του γαστρεντερικού συστήματος που εμφανίζονται συχνά στα άτομα με ΔΑΦ αλλά και σε διατροφική προσαρμογή ανάλογα με την επιλεκτικότητα και τις ασθητηριακές δυσκολίες.

Αισθητηριακή Ολοκλήρωση (SI)

Η αισθητηριακή ολοκλήρωση είναι μια μέθοδος θεραπείας που εφαρμόζεται σε παιδιά με ΔΑΦ για να αντιμετωπιστούν κάποιες αισθητηριακές δυσκολίες που ίσως εμφανιστούν. Αποτελεί αποτέλεσμα έρευνας της Watling et al.

Είναι μια νευροβιολογική διαδικασία που οργανώνει τις αισθήσεις από το σώμα και το περιβάλλον. Μελετά τη ρύθμιση και το συντονισμό των αισθητηριακών συστημάτων: απτικό, οπτικό, οσφρητικό, γευστικό, ακουστικό σύστημα, αιθουσαίο σύστημα, κιναισθηση, ιδιοδεξία. Βασίζεται σε αρχές νευρολογίας και εφαρμόζεται από εργοθεραπευτή, εξειδικευμένο στη συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ- ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά τα ανάμικτα συμπεράσματα σε σχέση με τον επιπολασμό της ΔΑΦ, έχει γίνει σαφές ότι υπάρχει ένας ολοένα αυξανόμενος πληθυσμός που επηρεάζεται από αυτή τη διαταραχή παγκοσμίως.

Η ερευνητική κοινότητα έχει κάνει μεγάλες προόδους στην ανακάλυψη παραγόντων έκθεσης, κινδύνου και των μεταβολών που συνεισφέρουν στην εμφάνιση ΔΑΦ, αλλά είμαστε ακόμη αρκετά μακριά από την κατανόηση των πολύπλοκων αυτών καταστάσεων.

Φαίνεται πως οφείλεται σε περίπλοκη και πολυπαραγοντική αιτιολογία, κατά πάσα πιθανότητα εμφανίζεται ενδομητρίως, και περιλαμβάνει διάφορα άλλα συνοδά νοσήματα που μπορεί να είναι σοβαρές ιατρικές παθήσεις ή και πιθανοί παράγοντες κινδύνου.

Η πρόοδος στις τεχνολογίες, τις τεχνικές και τα συστήματα μοντέλων θα βοηθήσουν σε μεγάλο βαθμό τη μελέτη της πορείας της διαταραχής και της αποτελεσματικότητας των θεραπειών. (Matelski και Water, 2016)

Μελλοντικές προοπτικές

1. Αλληλεπίδραση γονιδίων – περιβάλλοντος

Η επιγενετική, ιδίως η αλληλεπίδραση γενετικής-περιβάλλοντος (G x E), έχει αναχθεί σε αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος και εξέτασης στη μελέτη της ΔΑΦ. Με αυτό το μοντέλο, ένα γενετικά ευάλωτο μονοπάτι επιδέχεται περαιτέρω φθορά από κάποια περιβαλλοντική προσβολή, πιθανώς από κάποιο συγκεκριμένο παραθυράκι αναπτυξιακής ευαλωτότητας, οδηγώντας σε μεταβολές που προκαλούν παθοφυσιολογία.

Το να ταυτοποιηθούν όλες αυτές οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις αποτελεί μια πρόκληση για τους ερευνητές, αλλά οι υψηλής απόδοσης τεχνικές και η πρόοδος στις μεθοδολογίες θα βοηθήσουν σημαντικά στη μελλοντική έρευνα και στις προσπάθειες ανακάλυψης. (Stamou et al.2013)

2. Ζωικά μοντέλα

Τα μοντέλα ζώων χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην εξερεύνηση περίπλοκων διαδικασιών και υποκείμενων μηχανισμών των συμπεριφορών και φαινοτύπων της ΔΑΦ, και είναι απαραίτητα για οποιοδήποτε υποψήφιο θεραπευτικό φάρμακο εξετάζεται. Θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες ιδίως στο πώς περιπτώσεις μητρικών αντισωμάτων προκαλούν παθολογία και μεταβάλλουν τη συμπεριφορά. (Servadio et al.2015)

3. *Εξειδικευμένα για ασθενείς Βλαστικά κύτταρα*

Η πρόσφατη έκρηξη της μελέτης των βλαστικών κυττάρων, ιδίως στο πεδίο των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων (Induced Pluripotent Stem Cells- iPSCs), κατέστησε δυνατό να παράγονται τύποι κυττάρων όπως οι νευρώνες, από τα ίδια τα κύτταρα του ασθενούς. Αυτή η πρόσφατα κατεκτημένη πρόσβαση σε κυτταρικούς τύπους που μέχρι πρότινος ήταν απρόσιτοι προάγει τη μοναδική ευκαιρία για τη μελέτη των μηχανισμών της ΔΑΦ in vitro.

Είναι ένα αναπτυσσόμενο πεδίο με μεγάλες προοπτικές, και η βελτιστοποίηση και η στάθμιση των πρωτοκόλλων διαφοροποίησης θα επιτρέψει την ταχύτατη, επαρκή δημιουργία επιθυμητών κυτταρικών τύπων που χρησιμοποιούνται σε μηχανιστικές μελέτες και ανακάλυψη φαρμάκων. (Acab et al.2015)

4. *Θεραπευτικές παρεμβάσεις*

Η αβέβαιη αιτιολογία και η τεράστια κλινική ετερογένεια της ΔΑΦ, έχουν κάνει δύσκολο το να παρέχονται ευρέως αποτελεσματικές θεραπείες, και οι περισσότερες φαρμακευτικές αγωγές συνταγογραφούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων συννοσηρότητας.

Αυτή τη στιγμή η επικρατέστερη θεραπεία για τη βελτίωση των κύριων ελλειμμάτων της ΔΑΦ είναι η πρώιμη παρέμβαση, που είναι και ο λόγος εξαιτίας του οποίου είναι απαραίτητο να καθοριστεί μια ομάδα βιοδεικτών για να βοηθήσουν στη διάγνωση σε μικρότερη ηλικία, πριν ακόμη εμφανιστούν οι αποκλίνουσες συμπεριφορές.

Επιπλέον, είναι ελπιδοφόρο ότι η ταυτοποίηση σχετιζόμενων κυτταρικών μονοπατιών και η αποσαφήνιση των υποκατηγοριών θα οδηγήσει σε εξατομικευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες.

Θα πρέπει επίσης να μελετηθούν διεξοδικά οι διάφορες πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις όλων των ειδών (τυπικών και εναλλακτικών) πριν λάβουν κλινική αξία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ΔΑΦ. (Lai et al.2013)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος: Φύση ή Περιβάλλον;

Δέρμου Ευδοξία, Ιωάννινα 2018

Η μελέτη γύρω από τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ακόμη περισσότερο τη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος είναι ένα επίκαιρο ζήτημα, με ολοένα και αυξανόμενο ενδιαφέρον. Στην παρούσα επισκόπηση γίνεται μια αναφορά των βασικών παραμέτρων που μελετώνται σε σχέση με τη διαταραχή. Γενετικοί παράγοντες και τα μονοπάτια τους, περιβαλλοντικοί παράγοντες και κυρίως η αλληλεπίδρασή τους μέσω των επιγενετικών μηχανισμών είναι τα κυριότερα αντικείμενα έρευνας για την αιτιογένεση της ΔΑΦ. Η γενετική συμβουλευτική είναι ένας τομέας που οφείλει να λάβει υπόψιν του όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τα στατιστικά στοιχεία και την πρόοδο στην παιδαγωγική και τις νέες θεραπείες για τη ΔΑΦ, για να ενημερώσει τους ενδιαφερόμενους όσο το δυνατόν πιο άρτια, ώστε να οδηγηθούν σε αποφάσεις που θα τους ικανοποιήσουν. Η εξάλειψη των στερεοτύπων και των μύθων που επικρατούν γύρω από τη ΔΑΦ όπως για παράδειγμα τα εμβόλια, αλλά και η εύρεση βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση, είναι βασικοί στόχοι των επαγγελματιών υγείας.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder: nature or environment?

Dermou Evdokia, Ioannina 2018

Study concerning neurodevelopmental disorders and even more, Autism spectrum disorders, is a highly topical and increasingly interesting subject. In this review, a reference about the basic parameters takes place, regarding ASD. Genetic factors and their pathways, environmental factors and especially their interaction with epigenetic mechanisms, are the main fields of research for ASD etiology. Genetic counseling must take under consideration the aforementioned variables, as well as statistical facts, advances in teaching methodology and novel ASD treatments, in order to inform properly those interested, consequently leading to satisfactory decisions. Eliminating stereotypes and myths such as vaccines as a cause for ASD and finding proper biomarkers for early diagnosis, are main goals for health care professionals.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ινστιτούτο Εκπαιδευτικής Πολιτικής (2015) Εφαρμόζοντας τις αρχές της διαφοροποίησης στα πλαίσια της Ειδικής Αγωγής

Acab A., Muotri A.R., The use of induced pluripotent stem cell technology to advance autism research and treatment, *Neurotherapeutics* 12 (2015)534e545.

American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington DC, USA, London, UK

Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF (2011) Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature* 480:63–68

Baum S., Stevenson R., Wallace M. (2015), Behavioral, perceptual and neural alterations in sensory and multisensory function in Autism Spectrum Disorder, *Elsevier-Progress in Neurobiology* 134(2015)140-160

Belmonte MK, Bourgeron T (2006) Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat Neurosci* 9:1221–1225

Bennett J., Germani T., Haqq A., Zwaigenbaum L., (2015) Autism spectrum disorder in Prader–Willi syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet Part A* 167A:2936–2944

Castro K, et al. Folic acid and autism: what do we know? *Nutr Neurosci.* 2016;19(7):310–7.

Cohen S, Gabel HW, Hemberg M, Hutchinson AN, Sadacca LA, Ebert DH, Harmin DA, Greenberg RS, Verdine VK, Zhou Z, Wetsel WC, West AE, Greenberg ME (2011) Genomewide activity-dependent MeCP2 phosphorylation regulates nervous system development and function. *Neuron* 72:72–85

De Rubeis S., Buxbaum J. (2015) Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity, *Human Molecular Genetics*,2015, Vol. 24, No R1

De Rubeis S, Pasciuto E, Li KW, Fernandez E, Di Marino D, Buzzi A, Ostroff LE, Klann E, Zwartkruis FJ, Komiyama NH, Grant SG, Poujol C, Choquet D, Achsel T, Posthuma D, Smit AB, Bagni C (2013) CYFIP1 coordinates mRNA translation and cytoskeleton remodeling to ensure proper dendritic spine formation. *Neuron* 79:1169–1182

Devlin B., Scherer S. (2012) Genetic Architecture in autism spectrum disorder, *Current Opinion in Genetics & Development* 2012, 22:229–237

Ebert DH, Gabel HW, Robinson ND, Kastan NR, Hu LS, Cohen S, Navarro AJ, Lyst MJ, Ekiert R, Bird AP, Greenberg ME (2013) Activity-dependent phosphorylation of MeCP2 threonine 308 regulates interaction with NCoR. *Nature* 499:341–345

Ehrt F., Sangani N.B., Curfs L., (2017) Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome, *Co-psychiatry* Volume 30, Number 00, Month 2017

Fakhouri M.(2015) Autistic Spectrum Disorders: a review of clinical features, theories and diagnosis, *Elsevier-Neuroscience*43(2015)70-77

Gallese, V., Rochat, M.J., Berchio, C. (2013) The mirror mechanism and its potential role in autism spectrum disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 55 (1), 15–22.

Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *Cns Spectrums.* 2014;19(4):305–15.

Gupta S, Ellis SE, Ashar FN, Moes A, Bader JS, Zhan J, West AB, Arking DE (2014) Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nat Commun* 5:5748

Hens K., Peeters H., Dierickx K., (2016) Genetic testing and counselling in the case of an autism diagnosis: a caregivers perspective, *Elsevier-European Journal of Medical Genetics* 59 (2016) 452e458

Hormozdiari F, Penn O, Borenstein E, Eichler EE (2015) The discovery of integrated gene networks for autism and related disorders. *Genome Res* 25:142–154

Huguet G., Benabou M., Bourgeon T., (2016) The Genetics of Autism Spectrum Disorders, *Time for Metabolism and Hormones, Research and Perspectives in Endocrine Interactions* 101-129

Jeste S. (2015), *Neurodevelopmental Behavioral and Cognitive Disorders, Continuum Journal* 2015;21(3)690-714

Jiranoot P., Hagerman R.J., Neri G., Zollino M., Murdolo M., Tassone F.(2016) Germline mosaicism for a deletion of the FMR1 gene leading to fragile X syndrome, *Elsevier-European Journal of medical genetics*59(2016)459-462

Kana, R.K., Uddin, L.Q., Kenet, T., Chugani, D., Müller, R.A., (2014) Brain connectivity in autism. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 349.

Lai M.-C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S, *Autism, Lancet* 383 (9920) (2013)896e910.

Loke YJ, Hannan AJ and Craig JM (2015) The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Front. Neurol.* 6:107

Matelski L., Van de Water (2016) Risk Factors in Autism: Thinking outside the brain, Elsevier-*Journal of Autoimmunity* 67(2016)1-7

Mitchell G., Locke K., (2015) Lay beliefs about autism spectrum disorder among the general public and childcare providers, *Autism* 2015, Vol. 19(5) 553–561

Modabbernia A., Velthost E., Reichenberg A., (2017) Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses, *Molecular Autism* 8:13

Moran, J.M., Young, L.L., Saxe, R., Lee, S.M., O'Young, D., Mavros, P.L., et al., (2011) Impaired theory of mind for moral judgment in high-functioning autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 (7), 2688–2692.

Mucherjee S.b., (2017) Autism Spectrum Disorders -Diagnosis and Management, *Indian J Pediatr* (April 2017) 84(4):307–314

Park H.R., Lee J.M, Moon H.E., Lee D.S., Kim N.B., Kim J, Kim D.J., Paek S.H., (2016) A short review on the current understanding of ASD, *Experimental Neurobiology* 2016 Feb; 25(1):1-13

Partland J., Volkmar F., (2012) Autism and Related Disorders, *Handb Clin Neurol.* 2012 ; 106

Patrick R., Ames B., (2017) Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism, *The FASEB Journal* Vol.28, No.6 , pp:2398-2413

Pinto D, Darvishi K, Shi X, Rajan D, Rigler D, Fitzgerald T, Lionel AC, Thiruvahindrapuram B, Macdonald JR, Mills R, Prasad A, Noonan K, Gribble S, Prigmore E, Donahoe PK, Smith RS, Park JH, Hurles ME, Carter NP, Lee C, Scherer SW, Feuk L (2011) Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants. *Nat Biotechnol* 29:512–520

Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M (2014) The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet* 15:133–14

Rosen BN, et al. Maternal smoking and autism spectrum disorder: a metaanalysis. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(6):1689–98.

Rosti R., Sadek A., Vaux K., Gleeson J., (2013) The genetic landscape of autism spectrum disorders, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2014, 56: 12–18

Sahim M., Sur M. (2015) Genes, circuits, and precision therapies for autism and related neurodevelopmental disorders, *sciencemag.org* Vol.350 Issue 6263

Sando R 3rd, Goukko N, Pieraut S, Liao L, Yates J 3rd, Maximov A (2012) HDAC4 governs a transcriptional program essential for synaptic plasticity and memory. *Cell* 151:821–834

Servadio M., Vanderschuren L.J., Trezza V., Modeling autism-relevant behavioral phenotypes in rats and mice: Do ‘autistic’ rodents exist? *Behav. Pharmacol.*26 (2015) 522e540.

Sharp WG, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(9):2159–73.

Singer A, Aylsworth A, Cordero C, Croen L, DiGuiseppi C, Fallin M, Herring A, Hooper S, Pretzel R, Schieve L, Windham G, Daniels J., Prenatal Alcohol exposure in relation to Autism Spectrum Disorder: Findings from the study to explore early development (SEED), *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2017

Stamou M., K.M. Streifel, P.E. Goines, P.J. Lein, Neuronal connectivity as a convergent target of gene x environment interactions that confer risk for autism spectrum disorders, *Neurotoxicol. Teratol.* 36 (2013) 3e16.

Talkowski M., Minikel V., Gusella J., (2014) Autism Spectrum Disorder Genetics: Diverse Genes with Diverse Clinical Outcomes, *Harvard Review of Psychiatry* 65-75

Takahashi, H., Katayama, K., Sohya, K., Miyamoto, H., Prasad, T., Matsumoto, Y., et al., (2012) Selective control of inhibitory synapse development by Slitrk3-PTP trans-synaptic interaction. *Nat. Neurosci.* 15 (3), S1–S2, 389–398.

Taylor L., Swrdfefer A., Eslick G., (2014) Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies, *Elsevier-Vaccine* 32 (2014) 3623–3629

Toro R, Poline JB, Huguet G, Loth E, Frouin V, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde A, Bu"chel C,CarvalhoFM CP, Fauth-Bu"hler M, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A,Ittermann B, Lawrence C, Lemai"tre H, Mann K, Nees F, Paus T, Pausova Z, Rietsche M,Robbins T, Smolka MN, Str€ohle A, Schumann G, Bourgeron T (2014) Genomic architecture of human neuroanatomical diversity. *Mol Psychiatry* 20:1011–1016

UNESCO (2003) Οικουμενική Διακήρυξη για τα γενετικά δεδομένα του ανθρώπου

Ungar W., (2015) Next Generation Sequencing and Health Technology Assessment in Autism Spectrum Disorder, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 24:2, Fall 2015

Uno Y., Uchiyama T., Kurosawa M., Aleksic B., Ozaki N., (2015) Early exposure to the combined measles–mumps–rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder, *Elsevier- Vaccine* 33 (2015) 2511–2516

Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH (2011) Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 474:380–384

Vorstman J., Parr J., Moreno-DeLuca D., Anney R., Nurnberger Jr J., Hallmayer J., (2017) Autism Genetics: opportunities and challenges for clinical translation, *Nature Reviews-Genetics-Advance online Publication*

Wakefield A.J., H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children, *The Lancet* Vol 351 February 28, 1998, Retracted article

Wang Y, et al. Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:34248.

Waye M., Cheng H., (2017) Genetics and Epigenetics of Autism, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*

Wilfert A., Sulovari A., Turner T., Coe B., Eichler E., (2017) Recurrent de novo mutations in neurodevelopmental disorders: properties and clinical implications, *Genome Medicine* (2017) 9:101

World Health Organization (1996), *ICD-10 Guide for Mental Retardation*, Geneva

Wu S, et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):29–41.

Xu G, et al. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):766–75.

Yoshimasu K, et al. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*. 2014;44: 121–31.

Zhubi A., Cook E., Guidotti A., Graysson D., (2014) Epigenetic Mechanisms in Autism Spectrum Disorder, *International Review of Neurobiology*, Volume 115, ISSN 0074-7742

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Εικόνες

<p>Εικόνα 1: Eugen Bleuler (1857-1939) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Eugen_Bleuler</p>	<p>Εικόνα 9: Παραδείγματα βιολογικών μονοπατιών που σχετίζονται με ΔΑΦ. (Huget και Bourgeon, 2016)</p>
<p>Εικόνα 2: Leo Kanner (1894-1981) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Leo_Kanner</p>	<p>Εικόνα 10: Κληρονομικότητα του γονιδίου FMR1 Διαθέσιμη στο: http://torresbioclan.pbworks.com/w/page/22377111/Fragile%20X%20Syndrome</p>
<p>Εικόνα 3: Hans Asperger (1906-1980) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Hans_Aspenger</p>	<p>Εικόνα 11: Χρωμοσωμική περιοχή εμφάνισης του γονιδίου FMR1 (Jiraanot et al.2016)</p>
<p>Εικόνα 4: Lorna Wing (1928-2014) Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Lorna_Wing</p>	<p>Εικόνα 12: Παρουσία/ Απουσία της MECP2 σε φυσιολογικούς νευρώνες και σε νευρώνες συνδρόμου Rett Διαθέσιμη στο: https://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909(13)00401-3?code=cell-site</p>
<p>Εικόνα 5: Οι τρεις υποκατηγορίες της ΔΑΦ με βάση το επίπεδο λειτουργικότητας στο DSM-V Διαθέσιμη στο: http://discovermagazine.com/2017/jul-aug/autism-spectrum-disorder</p>	<p>Εικόνα 13: Γονίδια TSC1 και TSC2 της Οζώδους Σκλήρυνσης Διαθέσιμη στο: http://genetics4medics.com/tuberous-sclerosis.html</p>
<p>Εικόνα 6: Σχήμα που δείχνει την τριάδα των μειονεξιών της ΔΑΦ και τη συνηθέστερη συννοσηρότητα (Devlin B., Scherer S.2012)</p>	<p>Εικόνα 14: Μονοπάτια στα οποία συμμετέχουν τα γονίδια που ευθύνονται για το κάθε σύνδρομο που σχετίζεται με ΔΑΦ (Sahim M.,Sur M. 2015)</p>
<p>Εικόνα 7: Κλασσικός Καρυότυπος Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Karyotype</p>	<p>Εικόνα 15: Χρωμόσωμα 15. Με κόκκινο χρώμα διακρίνεται η περιοχή PWS/AS Διαθέσιμη στο: https://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi_syndrome</p>
<p>Εικόνα 8: Γενετική συνεισφορά στη ΔΑΦ και στις παθήσεις συννοσηρότητας (De Rubeis S.,Buxhaum J., 2015)</p>	<p>Εικόνα 16: Γενετική συμβουλευτική στη ΔΑΦ κατά περίπτωση (Vortsman et al.2017)</p>

Πίνακες

<p>Πίνακας 1: Επιπολασμός ΔΑΦ στις ΗΠΑ το διάστημα 2000-2012 Διαθέσιμος στο: https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html</p>	<p>Πίνακας 8: Γονίδια που εμπλέκονται στη νευρωνική συνδεσιμότητα και έχουν συνδεθεί με ΔΑΦ(Choquet and Triller, 2015).</p>
<p>Πίνακας 2: Οι διαφορές ανάμεσα στα συστήματα διάγνωσης της ΔΑΦ με μια ματιά Διαθέσιμο στο: https://www.slideshare.net/ManinaKaouki/dsm-v-60754348</p>	<p>Πίνακας 9: Μεθυλίωση πιθανών γονιδίων κινδύνου ΔΑΦ (Zhubi et al.2014)</p>
<p>Πίνακας 3: Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα σταθμισμένα τεστ αξιολόγησης ΔΑΦ (Vorstman et al.2017)</p>	<p>Πίνακας 10: Τροποποίηση Ιστονών (Zhubi et al.2014)</p>
<p>Πίνακας 4: Κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Medical Genetics (Vorstman et al.2017)</p>	<p>Πίνακας 11: Σύνδρομα που προκαλούνται από το μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης (Zhubi et al.2014)</p>
<p>Πίνακας 5: Τεχνικές Next Generation Sequencing (Ungar, 2015)</p>	<p>Πίνακας 12: Μείζονα και ελάσσονα κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου Οζώδους Σκλήρυνσης (Rosti et al.2013)</p>
<p>Πίνακας 6: Γνωστά σχετιζόμενα με ΔΑΦ γονίδια και η λειτουργία τους (Waye& Cheng,2017)</p>	<p>Πίνακας 13: Προβληματισμοί σε σχέση με τη γενετική εξέταση της ΔΑΦ (Hens et al. 2016)</p>
<p>Πίνακας 7: Παράγοντες που επηρεάζουν τη χρωματίνη (Kelleher and Bear 2008)</p>	