



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών

Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία



Παιδαγωγικό τμήμα



Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών**

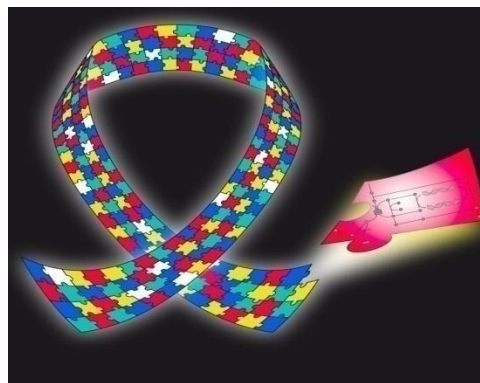
**Προσεγγίσεων**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Παθοφυσιολογικοί Βιοδείκτες σε παιδιά με  
Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή (ΔΑΔ)**

POST GRADUATE THESIS

**Pathophysiological Biomarkers to children with  
Pervasive Development Disorder (PDD)**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ/NAME OF STUDENT

Νιούτσικου Γ. Κωνσταντίνα

Nioutsikou G. Konstantina

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Κριεμπάρδης Γ. Αναστάσιος

Kriebardis G. Anastasios

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2019





Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences  
Department of Early Childhood Education and Care



Department of Pedagogy



Inter-institutional Post Graduate Program  
**Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches**

POST GRADUATE THESIS

**Pathophysiological Biomarkers  
to children with  
Pervasive Development Disorder (PDD)**

Konstantina G. Nioutsikou

17001

Kostia\_niouk@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS G. KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR

VASILEIOS PANOPOULOS

AIGALEO 2019



## **Δήλωση περί λογοκλοπής**

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστική συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πηγές χρήσης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογη έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην διπλωματική μου εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

Νιούτσικου Γ. Κωνσταντίνα



## Ευχαριστίες

Για την πραγματοποίηση της εργασίας μου ευχαριστώ τους ανθρώπους που συνέδραμαν την ερευνητική και συγγραφική προσπάθειά μου. Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την επιλογή της να δημιουργήσει το συγκεκριμένο Μεταπτυχιακό και την ευκαιρία να είμαι μέλος αυτού του προγράμματος. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές του τμήματος, για τις πανεπιστημιακές διαλέξεις τους, δίνοντάς το ερέθισμα να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Χαρά Θ. Γεωργατζάκου όπου η συνδρομή της στη βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν μεγάλη και καταφέραμε να ενώσουμε δύο διαφορετικούς κλάδους αυτόν της Βιολογίας αλλά και της Λογοθεραπείας με επιτυχία. Θα ήταν παράληψη να μην ευχαριστήσω τους συμμετέχοντες στην έρευνα που με τη δική τους συμβολή η εργασία αυτή απέκτησε νόημα και μας δίνει έναυσμα για μελλοντική έρευνα.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω τον άνθρωπο, που ήταν δική του, η δημιουργική σύλληψη του θέματος και η τελική ώθηση για την επιστημονική έρευνα και μελέτη τον Αναπληρωτή καθηγητή κ. Αναστασίο Κριεμπάρδη. Υπό την καθοδήγηση του σπαταλώντας αρκετό χρόνο κατορθώσαμε να έχουμε ένα άρτιο αποτέλεσμα και με την στήριξη του από το πρώτο λεπτό έως το τελευταίο κατόρθωσα να πραγματοποιήσω ένα από τα όνειρά μου.

Επιπλέον θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου. Πιο συγκεκριμένα την μητέρα μου Χαρούλα και τον πατέρα μου Γιώργο, γιατί από την πρώτη στιγμή πρόσφεραν απλόχερα την ηθική τους συμπαράσταση με άφθονη υπομονή, καθώς επίσης και η αδερφή μου Νίκη που κάθε φορά επιμελούνταν το τελικό κείμενο σε όλες τις εργασίες και με βοηθούσε με κάθε τρόπο στην εξεταστική, χωρίς να επιζητά αντάλλαγμα.

Τέλος το μεγαλύτερο ευχαριστώ στον άντρα μου Γιάννη και τον πρωτότοκό μου για την υπομονή, επιμονή και κατανόησή τους σε αυτά τα δύο χρόνια, η στήριξη τους ήταν σκαλοπάτια προς την κορυφή, που προχωράμε μαζί.





## Αφιερώσεις

Αφιερώνω αυτή την εργασία στο μικρό μου γιο, καθώς μέσα από τη κοιλιά παρακολούθησε όλες τις διαλέξεις, ακολούθησε χωρίς να είναι επιλογή του τις εξεταστικές περιόδους. Εύχομαι μια μέρα να καταλάβει και να με συγχωρέσει!

Στο Χάρη & και στη γιαγιά Σοφία



## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος ανήκουν στις πλέον αινιγματικές μορφές αναπτυξιακών διαταραχών, εφόσον τα αίτιά τους εξακολουθούν να παραμένουν άγνωστα και τα συμπτώματα που εκδηλώνονται διαφέρουν κατά πολύ από άτομο σε άτομο. Στο πρώτο μέρος της εργασίας παρουσιάζονται πληροφορίες για τον αυτισμό από την πρώτη αναφορά του έως και τις θεραπευτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται σήμερα από τους θεραπευτές ανά τον κόσμο. Αποτελεί το βιβλιογραφικό κομμάτι της εργασίας.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η πιθανή συσχέτιση του οξειδωτικού στρες με το φάσμα του αυτισμού.

**Μέθοδος:** Η μεθοδολογία της έρευνας έγινε λαμβάνοντας κλινικό δείγμα, από άτομα με αυτισμό αλλά και τους συγγενείς πρώτου βαθμού, μέσω μικροβιολογικών αναλύσεων και σύγκριση αυτών με τη βιβλιογραφία αλλά και με κλινικά δείγματα ατόμων ίδιων χαρακτηριστικών, στους οποίους όμως δεν συναντώνται χαρακτηριστικά που ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού.

**Συμπεράσματα:** Τα συμπεράσματά μας ήταν ότι ο ασθενής με ΔΑΔ παρουσίασε αυξημένα επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας σε σχέση με τους μάρτυρες μετά από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν και έρχεται σε απόλυτη συνάρτηση με την βιβλιογραφική ανασκόπηση.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα μας ήταν ότι οι μάρτυρες παρουσιάζουν μειωμένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.



## **Abstract**

**Introduction:** Autistic spectrum disorders are among the most enigmatic forms of developmental disorder, since their causes remain unknown and the symptoms manifest differ greatly for each person. In the first part of this writing, information on autism can be derived from the first reference up to the therapeutic methods currently used by therapists around the world. This is considered the bibliographic part of the work.

**Purpose:** The purpose of the work is base on research and aims at the correlation of oxidative stress with the spectrum of autism.

**Method:** The research methodology followed was performed by taking a clinical sample from both autistic and first degree relatives through microbiological analyzes and comparing them with the literature, as well as with clinical samples of individuals of the same characteristics but they do not meet the characteristics of the autism spectrum.

**Results:** The conclusions reached were that the patient with PDD presented increased levels of antioxidant ability compared to the rest of the group after analysis conducted and this correlates with the references.

**Discussion:** The outcome of this study were that the participants have lower antioxidant plasma ability compared to control group.

## Συντομογραφίες

|     | Αγγλική ορολογία               | Ελληνική ορολογία              |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|
| ΔΑΔ | -                              | Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος |
| Συν | -                              | Συνεργάτες                     |
| ΔΜΣ | -                              | Δείκτης Μάζας Σώματος          |
| PDD | Pervasive Development Disorder | -                              |

## Περιεχόμενα

|  |     |
|--|-----|
| Δήλωση περί λογοκλοπής .....   | iii |
| Νιούτσικου Γ. Κωνσταντίνα <b>Ευχαριστίες</b> .....   | iii |
| <b>Ευχαριστίες</b> .....   | v   |
| <b>Αφιερώσεις</b> .....  | vii |
| <b>Περίληψη</b> .....  | ix  |
| <b>Abstract</b> .....  | xi  |
| <b>Συνομογραφίες</b> .....   | xii |
| <b>Πρόλογος</b> .....  | 3   |
| <b>Κεφάλαιο Α. Εισαγωγή</b> .....  | 4   |
| <b>A1. Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή ορισμός</b> .....   | 4   |
| <b>A1.1. Ιστορικά στοιχεία</b> .....   | 5   |
| <b>A1.2. Δημογραφικά στοιχεία</b> .....  | 6   |
| <b>A1.3. Διαγνωστικά Στοιχεία</b> .....  | 8   |
| <b>A1.4. Θεραπεία Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής (υποστηρικτική &amp; φαρμακευτική)</b><br>..... | 10  |
| <b>A1.5. Κληρονομικότητα (παράγοντες προδιάθεσης – επιρροή περιβάλλοντος)</b> .....                | 10  |
| <b>A1.5.1 Οργανικοί Παράγοντες</b> .....   | 10  |
| <b>A1.5.2. Βιοχημικά Αίτια</b> .....   | 12  |
| <b>A1.5.3. Γενετικοί Παράγοντες</b> .....  | 13  |
| <b>A1.5.4. Βιολογικοί Παράγοντες</b> .....   | 14  |
| <b>A1.5.5. Νευροψυχολογικοί Παράγοντες</b> .....   | 16  |
| <b>A1.5.6. Ψυχογενή Αίτια</b> .....  | 17  |
| <b>A2. Οξειδωτικό στρες – ορισμός</b> .....  | 17  |
| <b>A2.1. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου</b> .....  | 20  |
| <b>A3. Αντιοξειδωτικά στη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή (Βιταμίνη C, B12)</b> .....                | 22  |
| <b>A4. Χοληστερόλη και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή</b> .....                                     | 24  |
| <b>A5. Τριγλυκερίδια και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή</b> .....                                   | 24  |
| <b>Σκοπός της μελέτης</b> .....  | 25  |
| <b>Κεφάλαιο Β - Υλικά και μέθοδος</b> .....  | 26  |
| <b>Κεφάλαιο Γ – Αποτελέσματα</b> .....   | 27  |
| <b>Κεφάλαιο Δ - Συζήτηση</b> .....   | 28  |
| <b>Κεφάλαιο Ε - Αναφορές</b> .....   | 32  |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>Ε1. Ελληνικές Αναφορές.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>Ε2. Ξενόγλωσσες Αναφορές.....</b> | <b>33</b> |
| <b>Πηγές Εικόνων .....</b>           | <b>37</b> |



## **Πρόλογος**

Η παρούσα εργασία με θέμα «Παθοφυσιολογικοί Βιοδείκτες σε παιδιά με Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή (ΔΑΔ)» εκπονήθηκε στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Ο αυτισμός και οι συναφείς διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές που ανήκουν στο φάσμα του, είναι, κατά τη γνώμη μας, διαταραχές με τεράστιο ενδιαφέρον αφού αποτελούν κεφάλαια για τα οποία η επιστημονική κοινότητα γνωρίζει λίγα πράγματα ως προς την αιτιολογία, την αξιολόγηση και τη θεραπεία. Βέβαια, την τελευταία εικοσαετία περίπου, τα άτομα με αυτισμό φαίνεται να χαίρουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με παλαιότερα λόγω της εξέλιξης της επιστήμης σε θέματα γνωστικών αποκλίσεων που χαρακτηρίζουν τον αυτισμό και τις συναφείς διαταραχές. Επίσης, η ίδια η οικογένεια του αυτιστικού αντιμετωπίζει πλέον διαφορετικά τη διαταραχή του και θέλει να συνδράμει για να βελτιώσει την κατάσταση, παρά να οδηγηθεί στην περιθωριοποίηση.

Η παρούσα εργασία που επιλέξαμε να κάνουμε αφορά τη συσχέτιση του αυτισμού με τους βιοδείκτες και πιο συγκεκριμένα με το οξειδωτικό στρες, παραθέτοντας παράλληλα και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση.

## **Κεφάλαιο Α. Εισαγωγή**

Στο παρακάτω κεφάλαιο θα ερμηνευτεί η έννοια της Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής, πιο συγκεκριμένα θα αναφερθούν ιστορικά αλλά και δημογραφικά στοιχεία έτσι όπως συναντώνται στην πρόσφατη βιβλιογραφία. Επιπλέον θα αναλυθούν τα διαγνωστικά στοιχεία που χρησιμοποιούν γιατροί αλλά και ειδικοί που ασχολούνται με το φάσμα του Αυτισμού. Τέλος σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλυθεί το οξειδωτικό στρες αλλά και πως συναντώνται οι παθοφυσιολογικοί δείκτες στη Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή αλλά και πως ορίζονται.

### **A1. Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή ορισμός**

Ο Bleuler (1911), εισήγαγε πρώτος τη λέξη αυτισμός, από το ελληνικό «αυτός» και «εαυτός» που σημαίνει «εγώ ο ίδιος» (Συνοδινού, 1994). Είναι δύσκολο να δοθεί ένας μόνο ορισμός για τον αυτισμό, γιατί παρουσιάζει διαφορές και από το πλήθος των πηγών που προέρχεται και από τους διάφορους επαγγελματίες – ειδικούς που εμπλέκονται και τέλος από τους γονείς των ατόμων με Αυτισμό (Αλεξίου, 2003). Ο αυτισμός που στην αγγλοσαξονική βιβλιογραφία ονομάζεται autism, ετυμολογικά έχει ελληνική ρίζα και είναι το παράγωγο του συνδυασμού των λέξεων «αυτός» που σημαίνει εαυτός και της κατάληξης «-ισμός» που δηλώνει προσανατολισμό ή κατάσταση.

Σύμφωνα με την Βάγια Παπαγεωργίου (1996), ο αυτισμός: «Είναι μια σοβαρή, νευροψυχιατρική διαταραχή, που οφείλεται σε δυσλειτουργία του εγκεφάλου, εκδηλώνεται νωρίς και διαρκεί όλη τη ζωή. Χαρακτηρίζεται από ποιοτικές αποκλίσεις στην κοινωνική αλληλεπίδραση και στη δημιουργία σχέσης, στην λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία και στο παιχνίδι-σκέψη-φαντασία. Οι αποκλίσεις αυτές επηρεάζουν βαθιά τον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται και βιώνει τον εαυτό του και τον κόσμο, τον τρόπο με τον οποίο μαθαίνει, τη συμπεριφορά, την προσαρμογή, και τη λειτουργικότητα του στην καθημερινή ζωή. Επηρεάζουν επίσης, την πορεία της ανάπτυξης, που αποκλίνει από το φυσιολογικό, ενώ η ανάπτυξη επηρεάζει την κλινική εικόνα του αυτισμού. Τα συμπτώματα ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και το αναπτυξιακό στάδιο, τη σοβαρότητα, την συνύπαρξη άλλων ιατρικών καταστάσεων, την ιδιοσυγκρασία του ατόμου και παράγοντες του περιβάλλοντος».( [www.autismthessaly.gr](http://www.autismthessaly.gr) )

## **A1.1. Ιστορικά στοιχεία**

Ο αυτισμός μπορεί να οριστεί η κατάσταση της απομόνωσης ενός ατόμου στον εαυτό του. Πρώτος ο Bleuler το 1911 ονόμασε αυτιστική τη σκέψη των σχιζοφρενών επειδή δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα και στη λογική αλλά στη φαντασία. Ο ίδιος το 1919 χρησιμοποίησε τον όρο αυτισμό για να περιγράψει μια μη παθολογική συμπεριφορά, την εσωστρέφεια η οποία υπερισχύει της εξωστρέφειας στην επαφή με τους άλλους ανθρώπους και τον κόσμο. Έπειτα ακολουθεί ο Leo Kanner (1956) που τον όρισε ως έμφυτη διαταραχή της ικανότητας για δημιουργία συναισθηματικής και κοινωνικής επαφής. Ο Freud (Κυπριωτάκης, 2003) θεωρεί τον αυτισμό ταυτόσημο με τον αυτοερωτισμό. Ο Mahler χρησιμοποίησε τον όρο «νηπιακός αυτισμός» στην ψυχανάλυση για να δηλώσει μια φυσιολογική φάση της ανάπτυξης και ταυτόχρονα μια μορφή ψύχωσης (Stroke, 2003). Κατά την φάση του ομαλού αυτισμού, από τη γέννηση ως το δεύτερο μήνα της βρεφικής ηλικίας, το βρέφος δεν μπορεί να βιώσει τη διαφοροποίηση ανάμεσα στον εαυτό του και την εξωτερική πραγματικότητα. Ο παθολογικός αυτισμός δημιουργείται ως συνέπεια της καθήλωσης ή της παλινδρόμησης στην πρωταρχική αυτή φάση, το παιδί δεν μπορεί να προσανατολιστεί προς τον εξωτερικό κόσμο και έτσι περιορίζεται στον δικό του κόσμο (Κυπριωτάκης, 2003). Σύμφωνα με τον (Attwood, 2009) αυτισμός είναι μια πρώιμη και σφαιρική διαταραχή της εξέλιξης (πριν τα τρία χρόνια) που χαρακτηρίζεται από σοβαρές διαταραχές της επικοινωνίας, αδυναμία κοινωνικών σχέσεων και διαταραχές συμπεριφοράς.

Σήμερα ο αυτισμός συνδέεται με μια διαταραχή της εξέλιξης του νευρικού συστήματος. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες του περιβάλλοντος προ-περι-γεννητικούς ή και επίκτητους, οι οποίοι εφ' όσον υπάρχει γενετική προδιάθεση, προκαλούν την κλινική εικόνα του αυτισμού (Barron, et.al., 2002). Άλλοι πάλι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι ο αυτισμός είναι μια εξελικτική διαταραχή. Εξαιτίας ενός ελαττώματος στα συστήματα που επεξεργάζονται τις εισερχόμενες αισθητηριακές πληροφορίες, το παιδί αντιδρά υπερβολικά σε ορισμένα ερεθίσματα και ελάχιστα σε άλλα. Το αυτιστικό παιδί συχνά απομακρύνεται από το περιβάλλον του και τους ανθρώπους που υπάρχουν σε αυτό, για να εμποδίσει μια σφοδρή επίθεση εισερχόμενων ερεθισμάτων. Ο αυτισμός είναι παιδική ανωμαλία η οποία απομακρύνει το παιδί από τις διαπροσωπικές σχέσεις, που αρνείται να έρθει σε επαφή με τον κόσμο και να τον εξερευνήσει. Αντί γι' αυτό παραμένει στον δικό του κόσμο (August, et.al, 1981).

Τέλος τα σύγχρονα ερευνητικά ευρήματα δείχνουν ότι ο αυτισμός ανήκει στο φάσμα των σύνθετων νευροεξελικτικών διαταραχών οι οποίες αποκαλούνται Διαταραχές του Αυτιστικού Φάσματος ως διαταραχές που έχουν κυρίως βιολογική βάση.

Αξιολογώντας τα δεδομένα που διαθέτουμε μέχρι σήμερα για τον αυτισμό, μπορούμε να διατυπώσουμε το συμπέρασμα ότι πρόκειται για μια διαταραχή η οποία δεν είναι αποτέλεσμα ενός ενιαίου παθολογικού μηχανισμού ή μιας μεμονωμένης αιτίας (Κακούρος, συν., 2005). Τα αίτια του αυτισμού ακόμη και σήμερα παραμένουν άγνωστα. Ωστόσο όλες σχεδόν οι έρευνες για την αιτιολογία του αυτισμού συγκλίνουν στην άποψη ότι ο αυτισμός οφείλεται σε οργανικά και όχι σε ψυχογενή αίτια. Η αιτιολογία του αυτισμού παραμένει ένα αίνιγμα για την επιστημονική κοινότητα με επακόλουθο την αδυναμία αποτελεσματικής θεραπείας και γιατί όχι και πρόληψης του (Ronelli, 1995). Στη συνέχεια, θα παρατεθούν κάποιες από τις πιο αντιπροσωπευτικές και έγκυρες υποθέσεις για τους αιτιολογικούς παράγοντες του αυτισμού.

## **A1.2. Δημογραφικά στοιχεία**

Σύμφωνα με την αρχική αναφορά του Kanner (1943) η συχνότητα του αυτισμού ανέρχεται σε 4-5/10.000. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι υψηλότερη. Σε παιδιά προσχολικής ηλικίας η συχνότητα ανέρχεται στο 16,8/ 10.000, ενώ το ποσοστό των υπόλοιπων αναπτυξιακών διαταραχών αντιστοιχεί στο 45,8/10.000. Διαφορετικές ανασκοπήσεις των 30 και πλέον επιδημιολογικών μελετών, από τη δεκαετία του 1960 έως σήμερα αναφέρουν ότι η συχνότητα του αυτισμού ανέρχεται σε 12,7/10.000. Θα έλεγε κανείς ότι είναι αδύνατο να ξέρουμε τον ακριβή αριθμό, εφόσον δεν γνωρίζουμε ακόμα τη φύση του αυτισμού. Ωστόσο, δεν είναι έτσι. Οι πληθυσμιακές έρευνες βασίζονται σε συγκεκριμένα συμπεριφορικά κριτήρια. Εκ πρώτης όψεως η επιλογή των κριτηρίων ίσως μοιάζει αυθαίρετη, εφόσον μπορεί κανείς να κάνει λόγο για ένα αναγνωρίσιμο σύνδρομο μόνο εάν τα συμπτώματα παρουσιάζονται μαζί στην πραγματικότητα. Ωστόσο η έρευνα είναι σε θέση να εξακριβώσει τι είναι αυτό αν συμβαίνει ή όχι. Επίσης, μπορεί να μας πληροφορήσει για τη διακύμανση των συμπτωμάτων από άτομο σε άτομο και ποια είναι τα πρώτα διαγνωστικά σημεία. Τα στοιχεία που συγκεντρώνονται στις μεγάλης κλίμακας έρευνες, αποτελούν απαραίτητο συμπλήρωμα για τη λεπτομερή επεξεργασία των επιμέρους περιπτώσεων. Η συχνότητα θεωρείται ότι έχει αυξηθεί, ίσως λόγω καλύτερης διάγνωσης σε 1 στα 166 παιδιά και είναι 4 φορές πιο συχνό στους άρρενες. Τα αδέρφια αυτιστικών παιδιών έχουν 4-10 % αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αυτισμού.

Το 1966, ο Victor ολοκλήρωσε την πρώτη επιδημιολογική μελέτη του αυτισμού ανακαλύπτοντας μια γεωγραφικά προκαθορισμένη περιοχή. Η μελέτη του ήταν εγκεκριμένη από την GC Μονάδα Κοινωνικής Ψυχιατρικής του Λονδίνου, η οποία πρωτοστάτησε στις ψυχιατρικές επιδημιολογικές έρευνες. Ο Letter εξέτασε πρώτα όλα τα παιδιά από 8 έως 10 χρονών που κατοικούσαν στην επαρχία Middlesex το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Εξετάστηκαν συνολικά 78.000 παιδιά. Στην αρχή εντόπισε όλα εκείνα τα παιδιά που συγκέντρωναν τις περισσότερες πιθανότητες να είναι αυτιστικά, ταχυδρομώντας ερωτηματολόγια στους δασκάλους και άλλους επαγγελματίες που ασχολούνται με παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας. Στη συνέχεια, συμβουλευτήκε τους ιατρικούς φακέλους και πραγματοποίησε ατομικές συνεντεύξεις. Κατ' αυτό τον τρόπο μπόρεσε να εντοπίσει 135 περιπτώσεις, τις οποίες διερεύνησε λεπτομερώς μια προς μια. Το αποτέλεσμα του εξονυχιστικού ελέγχου ήταν μια ομάδα 35 παιδιών που εμφάνιζε μεγάλες ομοιότητες με τις περιπτώσεις που είχε περιγράψει ο Kanner (Kanner, et.al., 1956). Με αυτό τον τρόπο βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης στον παιδικό πληθυσμό ήταν 2,6 αγόρια προς ένα κορίτσι. Και τα 35 παιδιά της τελικής ομάδας παρουσιάζουν παντελή έλλειψη συναισθηματικής επαφής και ψυχαναγκαστική εμμονή στην ομοιότητα.

Τα συμπτώματα αυτά δεν εμφανίστηκαν πριν από την ηλικία των 5 χρονών. Ύστερα ο Lotter, χώρισε την ομάδα στα παιδιά που παρουσίαζαν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα σε ένα έντονο βαθμό και στα άλλα που τα παρουσίαζαν σε ηπιότερη μορφή. Διέκρινε έτσι μια πυρηνική και μια μη πυρηνική ομάδα. Υπάρχουν 15 πυρηνικά παιδιά (συχνότητα εμφάνισης 2 στα 10.000) και 20 μη πυρηνικά παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν μεγαλύτερη στην πυρηνική ομάδα.(2,8 προς 1) παρά στη μη πυρηνική (2,4 προς 1). Εκτός από αυτά τα παιδιά, υπήρχαν κι άλλα 26 που παρουσίαζαν τα δυο κλασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του αυτισμού σε ακόμη ηπιότερη μορφή. Επιπροσθέτως υπήρχε και ένας σημαντικός αριθμός παιδιών με βαριά νοητική υστέρηση που ήταν μουγκά και παρουσίαζαν κοινωνική απόσυρση. (Frith, 1999).

Αν και δεν υπάρχουν επίσημα στατιστικά στοιχεία, στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 700 με 1.000 παιδιά θα διαγνωστούν με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού. Λόγω της ιδιαίτερα αυξημένης συχνότητας του προβλήματος προτείνεται η καταγραφή των οροσήμεων επικοινωνίας καθώς και των ρυθμιστικών και αισθητηριακών λειτουργιών, ώστε να εντοπιστούν έγκαιρα τυχόν ανησυχητικά σημεία.

### **A1.3. Διαγνωστικά Στοιχεία**

Η αξιολόγηση γίνεται από τη μικρή ηλικία (μηνών ακόμη) μέχρι την ηλικία του παιδικού σταθμού και νηπιαγωγείου. Βασικό για την αναγνώριση του αυτισμού είναι το σημείο αναφοράς. Όταν λείπει υπάρχει δυσκολία. Τα άτομα με αυτισμό αξιολογούνται κάθε χρόνο, γιατί πολλές φορές παλινδρομούν και αυτό συνεχίζεται σε όλη τους τη ζωή (Κρουσταλάκης, 1999). Το κάθε παιδί αξιολογείται με διαφοροποιημένο πρόγραμμα και πάνω στις ειδικές ικανότητες του (Special Education).

Η διάγνωση της αυτιστικής διαταραχής ακόμα και σήμερα γίνεται βάσει των χαρακτηριστικών της συμπεριφοράς του παιδιού και όχι βάσει ιατρικών εξετάσεων, αν και είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα αίτια του αυτισμού είναι βιολογικώς προερχόμενα (Βογινδρούκας, 2002). Σύμφωνα με το DSM-IV μπορούμε να κατατάξουμε τα διαγνωστικά κριτήρια του αυτισμού σε τρεις κατηγορίες:

1. της κοινωνικής συμπεριφοράς,
2. της επικοινωνίας
3. των δραστηριοτήτων/ενδιαφερόντων.

Συγκεκριμένα, απαραίτητη είναι η παρουσία 6 (έξι) ή περισσότερων σημεία, εκ των οποίων δύο τουλάχιστον να σχετίζονται με την κοινωνική συμπεριφορά, ένα τουλάχιστον με τη διαταραγμένη επικοινωνία, και ένα τουλάχιστον με περιορισμένα ενδιαφέροντα και επαναληπτική ή στερεότυπη συμπεριφορά. Από τα πρώτα σημεία της διαταραχής είναι η ποιοτική έκπτωση στην κοινωνική διαντίδραση, όπως εκδηλώνεται με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:

I. Έντονη έκπτωση στην χρησιμοποίηση πολλαπλών μη λεκτικών συμπεριφορών, όπως βλεμματικής επαφής, έκφρασης προσώπου, στάσεων του σώματος, και χειρονομιών για τη ρύθμιση της κοινωνικής διαντίδρασης.

II. Αδυναμία του ατόμου να αναπτύξει σχέσεις με συνομηλίκους, που να ταιριάζουν στο αναπτυξιακό του επίπεδο.

III. Έλλειψη αυθόρμητης αναζήτησης για να μοιραστεί χαρά, ενδιαφέροντα ή επιδόσεις με άλλα άτομα. (με έλλειψη να επιδεικνύει ή να επισημαίνει αντικείμενα ενδιαφέροντος).

IV. Έλλειψη κοινωνικής ή συναισθηματικής αμοιβαιότητας.

Σημαντικό διαγνωστικό κριτήριο σήμερα αποτελεί η απόκλιση στην ανάπτυξη του λόγου και στην επικοινωνία, που εκδηλώνεται με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω σημεία:

I. Καθυστερημένη ή ανύπαρκτη ομιλία, η οποία δεν συνοδεύεται από προσπάθεια αναπλήρωσης μέσω εναλλακτικών τρόπων επικοινωνίας, όπως χειρονομίες ή παντομίμα.

II. Ακόμα και σε άτομα με επαρκή ομιλία, καταφανής έκπτωση στην ικανότητα έναρξης ή διατήρησης συνομιλιών με άλλους ανθρώπους.

III. Χρήση στερεότυπου, επαναληπτικού και με άλλες ιδιομορφίες λόγου.

IV. Απουσία ποικίλου και αυθόρμητου παιχνιδιού και παιχνιδιού με παίξιμο ρόλων, ανάλογα με το αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού. Τέλος, τα περιορισμένα και επαναληπτικά στερεότυπα σχήματα συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων εκδηλώνονται με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω:

I. Περίκλειστη απασχόληση με έναν ή περισσότερους στερεότυπους και περιορισμένους τύπους ενδιαφερόντων που είναι μη φυσιολογική είτε σε ένταση είτε σε στάσιμη κατάσταση.

II. Προφανώς άκαμπτη προσκόλληση σε συγκεκριμένες, μη-λειτουργικές ρουτίνες ή τελετουργίες.

III. Στερεότυποι και επαναλαμβανόμενοι κινητικοί μηχανισμοί (πχ. «πέταγμα» ή συστροφή των χεριών ή των δαχτύλων, συμπλοκές κινήσεις όλου του σώματος). IV. Επίμονη ενασχόληση με μέρη αντικειμένων. Συνήθως οι γονείς αντιλαμβάνονται πρώτοι την ασυνήθιστη συμπεριφορά των παιδιών τους. Σε αρκετές περιπτώσεις το μωρό τους φαίνεται «διαφορετικό» ιδιαίτερα όταν αντιδρά σπρώχνοντας μακριά ή παίρνοντας μια άκαμπτη στάση στις προσπάθειες των γονέων να το παρηγορήσουν όταν κλαίει ή να το νανουρίσουν, πράγμα που συνάδει στην αναζήτηση βοήθειας όταν το παιδί είναι ακόμα σε μικρή ηλικία (Peters ,2000).

Η καθυστέρηση στην γλωσσική ανάπτυξη είναι ένας ακόμη λόγος που οι γονείς υποπτεύονται την ύπαρξη κάποιας διαταραχής, όταν το παιδί βρίσκεται ακόμα σε μικρή ηλικία. Βέβαια, σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα αναπτυξιακής καθυστέρησης καθώς και η πιθανότητα κάλυψης της καθυστέρησης αυτής στο μέλλον. (Rickarby, et.al., 2003). Για την αξιολόγηση των αυτιστικών συμπτωμάτων είναι απαραίτητο να συνυπολογιστεί η χρονολογική καθώς και η νοητική ηλικία του παιδιού.

Σύμφωνα με το DSM-IV προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του αυτισμού, τα συμπτώματα πρέπει να έχουν κάνει την εμφάνιση τους μέχρι την ηλικία των τριών ετών. (Harpe, 1998)

#### **A1.4. Θεραπεία Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής (υποστηρικτική & φαρμακευτική)**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του αυτισμού και των συναφών διάχυτων αναπτυξιακών διαταραχών αποτελεί πρόκληση και αντικείμενο σημαντικού επιστημονικού ενδιαφέροντος επί σειρά ετών. Ενώ έχει αναγνωριστεί η βιολογική βάση και ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία, δεν υπάρχει, ακόμη, συγκεκριμένη, αποτελεσματική θεραπεία, που να στοχεύει στην πλήρη αποκατάσταση.

#### **A1.5. Κληρονομικότητα (παράγοντες προδιάθεσης – επιρροή περιβάλλοντος)**

Στην πραγματικότητα, κανένας δεν γνωρίζει ποιες είναι οι αιτίες του αυτισμού. Οι περισσότεροι ειδικοί δηλώνουν ότι ο αυτισμός προκαλείται πιθανόν από συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στο παρακάτω κεφάλαιο ακολουθούν τα αίτια που πιθανά να προκαλούν ΔΑΔ έτσι όπως αυτά καταγράφονται στη βιβλιογραφία.

##### **A1.5.1 Οργανικοί Παράγοντες**

- **Τραυματισμοί – ασθένειες**

Σε αρκετές περιπτώσεις αυτισμού έχει αποδειχθεί εξαιρετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά την προγεννητική, περιγεννητική ή νεογνική περίοδο της ζωής του ατόμου και επηρεάζουν ή ανακόπτουν τη φυσιολογική ανάπτυξη των γλωσσικών δομών και διαταράσσουν τις λειτουργίες που απορρέουν απ' αυτές (Frith, 2009).

Σύμφωνα με την μελέτη των Jordan & Pavell (2001) που πραγματοποιήθηκε σε ζευγάρια διδύμων, υπάρχουν 17 αυτιστικά αγόρια, των οποίων οι δίδυμοι αδελφοί δεν παρουσίαζαν διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Αν και καταβλήθηκε κάθε δυνατή προσπάθεια για τον αποκλεισμό νευρολογικά επιβαρυσμένων περιπτώσεων, 12 από τα αγόρια παρουσίασαν περισσότερα περιγεννητικά προβλήματα από τα μη αυτιστικά αδέρφια τους, όπως για παράδειγμα: καθυστέρηση στη γέννηση, την αναπνοή και νεογνικούς σπασμούς. Υπάρχουν όμως και ενδείξεις που συνδέουν τον αυτισμό με παράγοντες πριν τη σύλληψη, οι οποίες προέρχονται από έρευνες στους



γονείς. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι γονείς των αυτιστικών παιδιών σε σύγκριση με γονείς νοητικά υστερούντων παιδιών έχουν εκτεθεί σε μεγαλύτερο ποσοστό σε χημικές ουσίες (Ritvo, et.al., 1985).

Επίσης αναφέρονται μεγαλύτερα ποσοστά υπερθυρεοειδισμού στους γονείς αυτιστικών παιδιών σε σχέση με γονείς φυσιολογικών (Schopler, 1987). Επιπλέον ως αίτιο έχουν θεωρήσει τη μεγάλη συχνότητα αποβολών και στειρότητας στο οικογενειακό ιστορικό της μητέρας. Όσον αφορά τις προγεννητικές επιπλοκές αυτές οφείλονται σε λοιμώξεις της μητέρας, όπως η ερυθρά και η ιλαρά κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Hagberg, 1989). Ο αυτισμός επίσης σχετίζεται με τοξοπλάσμωση, σύφιλη, μεγαλοκυττάρωση, ανεμοβλογιά και παρωτίτιδα της μητέρας. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι και η απλή έκθεση και όχι απαραίτητα η προσβολή της μητέρας σε κάποιον από τους παραπάνω επιβαρυντικούς παράγοντες, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Stroke, 2003). Οι περιγεννητικοί παράγοντες, οι οποίοι παρουσιάζονται συχνότερα στα αυτιστικά παιδιά είναι, οι επείγουσες καισαρικές τομές, ο παρατεταμένος ή πρόωρος τοκετός, προβλήματα στον ομφάλιο λώρο και το υπερβολικό βάρος της μητέρας (Μπουλούγαρης, 2002). Έχει καταδειχθεί ότι η προσβολή κατά τη νεογνική περίοδο από κάποιο ιό προηγείται της εκδήλωσης των συμπτωμάτων του αυτισμού. Ακόμη και η εγκεφαλίτιδα που αποτελεί αποτέλεσμα επιπλοκής των παιδικών ασθενειών, του κοκίτη και της αμυγδαλίτιδας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του αυτιστικού συνδρόμου (Wing, 1993). Άλλες πιθανές αιτίες μπορεί να είναι η ηβώδης σκλήρυνση, η νευροϊνωμάτωση, ο έρπης και ο μαγαλοκυττοϊός (Frith, 1999).

Μια ακόμη ασθένεια με την οποία φαίνεται να συνδέεται ο αυτισμός είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι το 25% των παιδιών με την συγκεκριμένη ασθένεια παρουσιάζει και αυτισμό, ενώ το 3-9% των αυτιστικών παιδιών παρουσιάζει και σκλήρυνση κατά πλάκας. Στις περιπτώσεις συνύπαρξης αυτών των διαταραχών παρουσιάζεται επίσης επιληψία και νοητική υστέρηση. Ο αυτισμός συνεπώς σε αυτές τις περιπτώσεις συνδέεται με κάποια εγκεφαλική δυσλειτουργία που συνακολουθεί τη σκλήρυνση κατά πλάκας και όχι μα τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εν λόγω ασθένεια (Κάκουρος, συν., 2005).

### **A1.5.2. Βιοχημικά Αίτια**

Αρκετές υποθέσεις έχουν ειπωθεί για την πιθανή σύνδεση του αυτισμού και των βιοχημικών διαταραχών. Σύμφωνα, με αυτές ο αυτισμός περιγράφεται ως αποτέλεσμα μεταβολικών διαταραχών (Levinard, e t.al. 2000).

- **Φαινυλκετονουρία:**

Η φαινυλκετονουρία αποτελεί μια κληρονομική βιοχημική ανωμαλία. Τα προσβεβλημένα από φαινυλκετονουρία παιδιά παρουσιάζουν αφύσικα υψηλές συγκεντρώσεις φαινυλοκετονών, οι οποίες συσσωρεύονται σε όλο το σώμα και παρεμποδίζουν τη φυσιολογική μετατροπή της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη. Αίτια της συγκεκριμένης διαταραχής είναι ένα ελάττωμα στο ένζυμο υδροξυλάση. Η κύηση συνήθως δεν παρουσιάζει επιπλοκές, καθώς οι ελλείψεις καλύπτονται από το μητρικό οργανισμό και η διαταραχή εκδηλώνεται μετά τη γέννηση (Κάκουρος, et.al., 2005). Η υπερβολική συγκέντρωση φαινυλαλανίνης, αν δε διαγνωσθεί έγκαιρα και δε ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα προκαλεί νοητική υστέρηση και αυτισμό.

- **Ιστιδυναμία**

Πρόκειται για μια ακόμη σπάνια κληρονομική διαταραχή της ιστιδίνης, που είναι αποτέλεσμα της έλλειψης ιστιδίνης. Συχνά η εμφάνιση του αυτιστικού συνδρόμου ακολουθεί τη διαταραχή αυτή (Κάκουρος, συν., 2005).

- **Νευροδιαβιβαστές**

Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που διευκολύνουν ή δυσχεραίνουν τη μεταβίβαση μηνυμάτων από νεύρο σε νεύρο διαμέσου των συνάψεων (Jordan, 1997). Η σεροτονίνη επιδρά στη λειτουργία του ύπνου, στην αντίληψη, στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, στη σεξουαλική συμπεριφορά, τη λειτουργία των αδένων, των νεύρων, της μάθησης, της μνήμης και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ποσότητα σεροτονίνης στο αίμα μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της ημέρας και στη μεταβολή αυτή επιδρούν το άγχος και η ανησυχία (Parham, et.al., 1996). Η σεροτονίνη είναι ένας από τους νευροδιαβιβαστές που σύμφωνα με νευροχημικές έρευνες συνδέεται με τον αυτισμό. Έρευνες έχουν δείξει ότι το 1/3 των αυτιστικών παιδιών έχει αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα, ενώ η στάθμη της στο νοτιαίο υγρό και σε άλλα όργανα του σώματος κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα (Αλεξίου, 2003). Ανωμαλία αυτή αποδίδεται σε μεταβολή της απορρόφησης ή αποθήκευσης της

σεροτονίνης στα αιμοπετάλια (Frith, 1999). Βέβαια σε κάποιες περιπτώσεις τα επίπεδα της κυμαίνονται μεταξύ των κανονικών ορίων. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης δεν χαρακτηρίζουν αποκλειστικά τις περιπτώσεις του αυτισμού, καθώς παρατηρούνται και σε άλλες περιπτώσεις όπως στη νοητική υστέρηση. (Κάκουρος, et.al., 2005).

- **Ενδορφίνες**

Οι ενδορφίνες είναι νευροπολυπεπίδια τα οποία σχηματίζονται στον εγκέφαλο ή στην υπόφυση και ο ρόλος τους είναι αυτός της ενδογενούς μορφίνης. Ένα ποσοστό 55% των αυτιστικών ατόμων χαρακτηρίζεται από υψηλούς δείκτες ενδορφινών. Ενδεικτικό παράδειγμα του παραπάνω συμπεράσματος είναι η μειωμένη ευαισθησία των αυτιστικών ατόμων σε επώδυνα ερεθίσματα. Προκειμένου να μειωθεί η ευαισθησία στον ύπνο αποτελεσματική κρίνεται η έγχυση μορφίνης ή άλλων οπιούχων φαρμάκων. Σε περιπτώσεις τοξίκωσης, τα συμπτώματα που παρατηρούνται είναι: κοινωνική απόσυρση, επαναλαμβανόμενες και στερεότυπες μορφές συμπεριφοράς, αδιαφορία για τα περισσότερα αισθητικά ερεθίσματα, βίωση ψευδαισθήσεων, κάποιες φορές καταστολή, ενώ άλλες υπερκινητικότητα, ευθυμία και αδυναμία βίωσης φόβου. Όταν διακοπή η χορήγηση μορφίνης τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι: άγχος, κραυγές και ευερεθιστότητα, συμπεριφορές οι οποίες στην πλειοψηφία τους σχετίζονται με το σύνδρομο του αυτισμού. Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα, ότι η συμπεριφορά των παιδιών με αυτισμό μοιάζει με την συμπεριφορά των χρηστών μορφίνης. Για αδιευκρίνιστους μέχρι στιγμής λόγους, ο εγκέφαλος των αυτιστικών παιδιών ίσως να απελευθερώνει κάποιες φορές πολύ μεγάλες ποσότητες ενδορφινών και κάποιες άλλες πιο μικρές. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί υποδεικνύουν την ύπαρξη υψηλότερων επιπέδων ενδορφινών στα αυτιστικά παιδιά συγκριτικά με τα φυσιολογικά (Χίτογλου, 2001).

### **A1.5.3. Γενετικοί Παράγοντες**

Ο αυτισμός φαίνεται να έχει γενετικό υπόβαθρο, η εκδήλωση του οποίου δεν είναι αποτέλεσμα ενός και μόνο γονιδίου αλλά πολλών διαφορετικών ή συνδυασμοί ελαττωματικών γονιδίων (Frith, 1999). Η συχνότητα εμφάνισης του αυτισμού στα αδέλφια είναι 2%, ποσοστό πολύ μεγαλύτερο από το 1 στα 2500 στο γενικό πληθυσμό (Χίτογλου, 2001). Η μελέτη των διδύμων της Susan Folstein και του Michael Rutter (1997) υπέδειξε την σημασία των γενετικών παραγόντων στο αυτιστικό σύνδρομο. Μελέτησαν 21

ζευγάρια διδύμων όπου το ένα τουλάχιστον μέλος είχε διαγνωσθεί ότι έπασχε από αυτισμό. Τα μονοζυγωτικά ζεύγη έδωσαν ένα ποσοστό συμφωνίας 36% ως προς τον αυτισμό ενώ το αντίστοιχο στα ετεροζυγωτικά ήταν 0%. Καθώς και ένα ποσοστό 82% συμφωνίας ως προς γνωσιακές δυσκολίες η πρώτη ομάδα ενώ η δεύτερη 10%. Το παραπάνω εύρημα καταδεικνύει την ύπαρξη ενός γενετικού αιτίου για μια γενικότερη διαταραχή της γνωστικής ανάπτυξης. (Frith, 1999).

Αποτελέσματα ερευνών για τον αυτισμό στις ευρύτερες οικογένειες αυτιστικών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από βρήκαν ένα ποσοστό κινδύνου 8%. Άλλες έρευνες πάλι που έγιναν στα μέλη της οικογένειας και του ευρύτερου περιβάλλοντος έδειξαν ότι οι συγγενής των ατόμων με αυτισμό είχαν αυξημένες διαταραχές λόγου και ασυνήθιστα χαρακτηριστικά στην προσωπικότητα τους: αποστασιοποίηση, ντροπαλότητα και εγωκεντρικότητα (Levitas et.al., 1983)

Συγκεκριμένα παρουσιάζεται με καθυστέρηση στην κατάκτηση του λόγου, ηχολαλία, περίεργη ποιότητα φωνής και ανικανότητα τήρησης των πραγματολογικών κανόνων που διέπουν τις συνομιλίες, έντονη αποφυγή βλεμματικής επαφής και αποστροφή της ανθρώπινης επαφής (Frith, 1999). Θεωρείται δεδομένο ότι 10 – 20% των παιδιών με αυτισμό παρουσιάζουν μια χρωμοσωμική ανωμαλία, με πιθανότερη αυτή του «εύθραυστου X»). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυτή η χρωμοσωμική ανωμαλία παρουσιάζεται και σε άλλα μέλη της οικογένειας, αλλά δεν γνωρίζουμε αν αυτό συμβαίνει συχνά ή σε ορισμένες περιπτώσεις αυτισμού (Jordan, et.al., 2001).

#### **A1.5.4. Βιολογικοί Παράγοντες**

Όσον αφορά τα αποτελέσματα των ερευνών σχετικά με τους βιολογικούς παράγοντες που βρίσκονται στη βάση του αυτισμού, μπορούμε να πούμε ότι δεν έχουν οδηγήσει σε σίγουρα συμπεράσματα, καθώς υπάρχουν σημαντικές αντιφάσεις (Βαρβογλη, 2007). Φαίνεται πάντως ότι οι ανωμαλίες που παρατηρούνται στη δομή του εγκεφάλου σε πλήθος περιπτώσεων αυτισμού σχετίζονται με πρώιμες διαταραχές στην ανάπτυξη των εγκεφαλικών κυττάρων κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης (Γενά, 1996). Τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία βιολογικών δυσλειτουργιών και αυτό δυσκολεύει την συγκεκριμενοποίηση του κύριου προβλήματος. Η δομική εγκεφαλική βλάβη στον αυτισμό εξετάστηκε αρχικά μέσω εγκεφαλογραφήματος (Κακούρος, συν., 2005). Ο Hauser και οι συνεργάτες του εντόπισαν διόγκωση του

αριστερού κοιλιακού συστήματος και ιδιαίτερα των κροταφικών κεράτων σε 13 από τις 15 περιπτώσεις που εξετάστηκαν. Σε πέντε από τις 13 παραπάνω περιπτώσεις διαπιστώθηκαν σαφείς ενδείξεις εστιακής εμπλοκής. Ανάλογα ευρήματα ανέφεραν και οι Rosenbloom & Rumsey με τη μέθοδο της αξονικής τομογραφίας. Μελέτες μέσω μαγνητικής τομογραφίας έδειξαν δομικές ανωμαλίες στην παρεγκεφαλίτιδα των αυτιστικών παιδιών (Ashley, et.al, 2008).

Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε μια ασυνήθιστη υποπλασία ενός μικρού μέρους παρεγκεφαλίτιδας σε μεγάλο αριθμό ατόμων με αυτισμό και σε άτομα που παρουσίαζαν νοητική υστέρηση (Γκονέλα, 2006). Πιθανότατα η συγκεκριμένη ανωμαλία να σχετίζεται με ανωμαλίες και σε άλλα μέρη του εγκεφάλου τα οποία δεν έχουν διερευνηθεί μέχρι τώρα (Frith, 1999). Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η δομική ανωμαλία μπορεί να παρουσιαστεί και σε άτομα που δεν παρουσιάζουν αυτισμό, επομένως αυτή η ανωμαλία δεν αποτελεί ειδικό χαρακτηριστικό του αυτισμού (Κάκουρος, et.al., 2005). Άλλες δομικές περιοχές που εντοπίστηκαν ανωμαλίες είναι αυτές του κροταφικού λοβού, του υπερμεσολόβιου έλικα. Καταστροφές στην περιοχή της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου σε ζώα οδηγούν στην εκδήλωση συμπεριφορών όμοιων με αυτές που παρατηρούνται σε τυπικές περιπτώσεις αυτισμού. Συγκεκριμένα στη περιοχή του ιππόκαμπου, ύστερα από λεπτομερή αυτοψία ενός 29χρονου άντρα που είχε αυτισμό, βρέθηκε αυξημένη πυκνότητα κυττάρων με μειωμένο μέγεθος.

Επίσης, διαπιστώθηκε απώλεια των κυττάρων Purkinje στην παρεγκεφαλίδα. Ένα άλλο εύρημα παρόμοιων μελετών είναι το αυξημένο βάρος κατά 100 με 200 gr και ο αυξανόμενος όγκος του εγκεφάλου ορισμένων αυτιστικών ατόμων και ιδιαίτερα αντρών (Κάκουρος, συν., 2005). Οι Sherman και οι συνεργάτες του (1984), χρησιμοποιώντας τη τεχνική εισπνοής ξένον (xenon) βρήκαν μειωμένη αιματική ροή σε αυτιστικά άτομα. Η μείωση αυτή παρατηρείται στον κροταφικό και μετωπιαίο λοβό, ευρήματα τα οποία αιτιολογούν την μειονεξία των ατόμων με αυτισμό στον τομέα των εκτελεστικών λειτουργιών. Ο ρυθμός μεταβολισμού επίσης είναι αυξημένος σε κάποιες εγκεφαλικές περιοχές και πολύ χαμηλός σε κάποιες άλλες. Έχουν ακόμη εξεταστεί ακουστικά και οπτικά προκλητά δυναμικά του φλοιού, αν και η συνεργασία με τα παιδιά ήταν πολύ δύσκολη. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα σχήματα ύπνου των παιδιών, αφού οι διαταραχές του ύπνου είναι συνηθισμένο φαινόμενο. Βρέθηκαν λοιπόν διαφορετικά σχήματα των κύκλων των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων των παιδιών σε σχέση με τα φυσιολογικά αντίστοιχων ηλικιών. Αναλυτικότερα, δεν παρουσιάζουν αναστολή των ακουστικά

προκλητών αντιδράσεων κατά τη φάση της έξαρσης του ύπνου των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, παρουσιάζουν σημαντικά λιγότερες κινήσεις ματιού και μειωμένο ποσοστό χρόνου κινήσεων ματιού. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι οι οφθαλμικές κινήσεις των παιδιών αυτών κατά την διάρκεια του ύπνου μοιάζουν με εκείνες μικρότερων σε ηλικία φυσιολογικών παιδιών, γεγονός που δείχνει την αποκλίνουσα και ανώριμη ηλεκροφυσιολογική δραστηριότητα του εγκεφάλου (Harpe, 1998).

### **A1.5.5. Νευροψυχολογικοί Παράγοντες**

Οι νευροψυχολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε αυτιστικά άτομα, οδήγησαν στην διεξαγωγή βασικών συμπερασμάτων. Το πρώτο αφορά στα προβλήματα ποικίλης έκτασης που παρουσιάζουν τα αυτιστικά παιδιά σε τομείς όπως: η γλώσσα, η μνήμη, η προσοχή και οι λειτουργίες του εκτελεστικού ελέγχου. Η φύση των ελλειμμάτων αυτών είναι δηλωτική του πλήθους των εγκεφαλικών περιοχών που ευθύνονται για τις δυσλειτουργίες που παρουσιάζονται στις περιπτώσεις του αυτισμού. Το δεύτερο συμπέρασμα είναι ότι για κάθε τομέα, εκτός των λειτουργιών του εκτελεστικού ελέγχου, υπάρχουν λειτουργίες ελλειμματικές ενώ άλλες παραμένουν ανέπαφες. Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι ηδυσλειτουργία δεν επηρεάζει όλες τις εγκεφαλικές περιοχές (Κάκουρος, συν., 2005).

Τα ευρήματα των νευροψυχολογικών μελετών αποδεικνύουν την ετερογένεια που υπάρχει μεταξύ των αυτιστικών ατόμων στους τομείς της γλώσσας και της μνήμης. Ένα ποσοστό 20 – 25% των παιδιών αυτών δεν αναπτύσσει καθόλου λόγο ή δεν έχει σχεδόν καθόλου λειτουργικό λόγο ενώ πολλά παιδιά παρουσιάζουν ήπιες γλωσσικές μειονεξίες. Όσον αφορά τις μνημονικές δυσκολίες που φαίνεται να έχουν τα παιδιά με αυτισμό μοιάζουν αρκετά με αυτές των ενηλίκων ενώ κάποιες άλλες φορές τα ελλείμματα είναι ήπιας μορφής και σχετίζονται με την επεξεργασία πολύπλοκων ερεθισμάτων. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ακουστικά προκλητά δυναμικά του στελέχους του εγκεφάλου έδειξαν δυσλειτουργία της συγκεκριμένης δομής, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε παραμόρφωση της εισροής ακουστικών ερεθισμάτων σε ανώτερο επίπεδο και η οποία εξηγεί και της διαταραχές των αυτιστικών παιδιών στο γλωσσικό και γνωστικό επίπεδο (Rita, et.al., 2000). Εξίσου σημαντικά είναι και τα ευρήματα που προέρχονται από ηλεκροφυσιολογικές μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε αυτά τα παιδιά. Οι μετρήσεις των λειτουργιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως: οι ρυθμοί της καρδιάς, η αγωγιμότητα του δέρματος, η αναπνευστική ικανότητα και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα υποδεικνύει την ύπαρξη βαριάς αναπτυξιακής ανωριμότητας.

### **A1.5.6. Ψυχογενή Αίτια**

Από την εποχή που ο Kanner (1956) εντόπισε την αυτιστική διαταραχή ως ξεχωριστή διαγνωστική κατηγορία μέχρι και την δεκαετία του 60', η αιτιολογία του αυτισμού αναζητήθηκε σε ψυχολογικά-περιβαλλοντικά αίτια που σχετίζονται με την σχέση της μητέρας με το παιδί. Αναλυτικότερα, ο Kanner υποστήριζε ότι οι γονείς πιθανότατα είναι υπεύθυνοι για το πρόβλημα του παιδιού, τους οποίους και χαρακτήρισε ως εξαιρετικά ευφυείς, επιτυχημένους επαγγελματίες με διαπροσωπικά όμως προβλήματα, νευρωσική συμπεριφορά και συναισθηματικά ψυχρούς. Αυτά τα χαρακτηριστικά λοιπόν των γονέων είναι υπεύθυνα για την εμπόδιση του συναισθηματικού δεσμού ανάμεσα στο παιδί και τους γονείς του, με αποτέλεσμα το παιδί να απομονώνεται από το περιβάλλον του. Την ίδια θέση υποστήριξε και ο Bettelheim δηλαδή, ότι οι γονείς αποτελούν τον κύριο παράγοντα της αιτίας του αυτισμού.

Πιο συγκεκριμένα υποστήριζε ότι το παιδί παραμένει σε μια «νοσηρή κατάσταση» αυτισμού που οφείλεται στην ανικανότητα των γονιών να ανταποκριθούν στις συναισθηματικές ανάγκες του παιδιού. Η ανεπαρκής μητρική παρουσία κατά την βρεφική ηλικία, σε συνδυασμό με την αδυναμία ανάπτυξης του απαραίτητου δεσμού μητέρας-παιδιού, κρίθηκαν ως τα πυρηνικά αίτια πρόκλησης του αυτισμού (Γενά, 1996). Πρόσφατες έρευνες που συγκρίνουν γονείς αυτιστικών και γονείς φυσιολογικών παιδιών έχουν δείξει ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει. Κάποιες από τις σύγχρονες ψυχολογικές απόψεις αφορούν στη θεωρία του νου η οποία αναφέρεται στην αδυναμία των παιδιών να κατανοήσουν τις σκέψεις και τα συναισθήματα των άλλων. Άλλοι πάλι ερευνητές υποστήριξαν ότι ο αυτισμός μπορεί να οφείλεται σε κάποιο έντονο υπαρξιακό άγχος που βιώνετε από το παιδί και θεραπεύεται με την επίλυση της πρωταρχικής σύγκρουσης. (Μάνος, 1997).

### **A2. Οξειδωτικό στρες – ορισμός**

Οι Ρωμαίοι χρησιμοποιούσαν την παραπάνω φράση «Ό,τι με τρέφει με καταστρέφει.» για να περιγράψουν κυρίως πως το οξυγόνο που είναι η πηγή της ζωής για όλους τους έμβιους οργανισμούς έχει διττό και αντίθετο ρόλο στον κύκλο της ζωής. Από τη μία χαρίζει τη ζωή και από την άλλη είναι ένα πολύ δραστικό μόριο που προκαλεί κυτταρικές καταστροφές, είναι υπεύθυνο για τη γήρανση, τον κυτταρικό θάνατο και τελικά για την παρακμή του οργανισμού (Rice-Evans, et. al., 1995). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται μέσω της παραγωγής δραστικών μορίων που ονομάζονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που δημιουργούνται ως αποτέλεσμα όλων των φυσιολογικών διεργασιών που λαμβάνουν χώρα

στον ανθρώπινο οργανισμό (μεταβολισμός, αναπνοή, άσκηση). Τα τοξικά αυτά μόρια στη συνέχεια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και μπορούν να βλάψουν κύτταρα, ιστούς και όργανα, μέσω της πρόκλησης οξειδωσης, ακριβώς όπως ένα μέταλλο σκουριάζει με τη φθορά του χρόνου. Γιατί όμως υπάρχουν αυτά τα μόρια; Ο λόγος είναι πως η παρουσία τους θωρακίζει τον οργανισμό από μολύνσεις και λοιμώξεις, γιατί οι ελεύθερες ρίζες βάλλουν τα κύτταρα των βακτηρίων που εισέρχονται στην κυκλοφορία και έτσι το άτομο αποφεύγει τη νόσο. Όπως όμως επιτίθενται στους μικροοργανισμούς και τους καταστρέφουν, έτσι ασκούν βλαπτική επίδραση και στα κύτταρα του οργανισμού, άρα είναι σκόπιμο να διατηρούνται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα.

Ο οργανισμός διαθέτει ομοιοστατικούς μηχανισμούς που μπορούν να διαχειριστούν και να απομακρύνουν σε ικανοποιητικό βαθμό αυτά τα μόρια και να εξασφαλίσουν την εύρυθμη λειτουργία και άρα την υγεία του οργανισμού (Salway, 2006). Οι ομοιοστατικοί αυτοί μηχανισμοί είναι τα πασίγνωστα αντιοξειδωτικά μόρια, που κυκλοφορούν και ως συμπληρώματα διατροφής (Nathan, et. al., 2000). Τα αντιοξειδωτικά είναι και αυτά δραστικά μόρια που έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν και έτσι να απενεργοποιούν τη δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Γνωστά αντιοξειδωτικά είναι διάφορες βιταμίνες (με σημαντικότερες τη βιταμίνη C, τη βιταμίνη E, το σύμπλεγμα των βιταμινών B, το φυλλικό οξύ, κλπ.), ιχνοστοιχεία (σελήνιο, ψευδάργυρος, κλπ.) και άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες που συναντώνται στη φύση (ρεσβερατρόλη, λιπαρά οξέα, γλουταθειόνη κλπ.). Κάποια αντιοξειδωτικά μόρια παράγονται και αναγεννώνται από το ίδιο το σώμα, κάποια πρέπει να ληφθούν από την τροφή. Συνήθως ο συνδυασμός της παραγωγής και της κατανάλωσης αρκεί για να θωρακίσει τον οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες.

Σε συνθήκες όμως έντονου ψυχικού στρες, υπερβολικής μυϊκής καταπόνησης, ανθυγιεινής διατροφής και καπνιστικής δραστηριότητας, ο αριθμός αυτών των τοξικών μορίων μπορεί να αυξηθεί σε επικίνδυνο βαθμό, δημιουργώντας ακόμα πιο υψηλή συγκέντρωση ελευθέρων ριζών, το επονομαζόμενο οξειδωτικό στρες (Salway, 2006). Αυτοί οι παράγοντες, δεν οδηγούν όμως μόνο στην αύξηση του οξειδωτικού στρες, αλλά και στην ταυτόχρονη μείωση της ικανότητας του οργανισμού να αντιμετωπίζει τη συσσώρευση των ριζών, δηλαδή προκαλούν μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα. Για παράδειγμα, όταν η διατροφή είναι φτωχή σε φρούτα και λαχανικά δεν παρέχεται η απαραίτητη ποσότητα αντιοξειδωτικών εξωγενώς, επομένως μειώνεται η αντιοξειδωτική



ικανότητα. Από την άλλη, το κάπνισμα, εισαγάγει στο σώμα βλαβερές οξειδωτικές ουσίες που προάγουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών, και έτσι εμφανίζεται οξειδωτικό στρες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες, και κυρίως ο συνδυασμός του με μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα μπορούν να προκαλέσουν στο άτομο βλάβες όπως φλεγμονή, χρόνια νοσήματα και να προξενήσουν ακόμα και μόνιμες ζημιές στην υγεία (αυτοάνοσα νοσήματα, αθηροσκλήρωση, κ.ά).

Σήμερα, που η ζωή είναι πολύ απαιτητική, το άγχος έχει εκτοξευθεί στα ύψη και το περιβάλλον ολοένα και πιο μολυσμένο, καθίσταται ακόμα πιο επιτακτική η ανάγκη να λάβουμε μέτρα για να θωρακίσουμε τον οργανισμό μας από τις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες. Σύμμαχοι σε αυτήν την προσπάθεια είναι ο επαρκής και ποιοτικός ύπνος (μειώνει τις κατεχολαμίνες, ρυθμίζει την ορμονική δραστηριότητα, μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση), η υγιεινή διατροφή (παρέχει βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, φυτικές ίνες για την εύρυθμη λειτουργία του εντέρου, βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης και την κυκλοφορούσα γλυκόζη), η συχνή άσκηση (ενεργοποιεί ορμόνες που μειώνουν το ψυχικό στρες, αυξάνει τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος και μειώνει συνολικά τη φλεγμονή) και η επαρκής ενυδάτωση (διευκολύνει τη μεταφορά σημάτων μεταξύ των κυττάρων, προκαλεί διούρηση με απομάκρυνση τοξικών ουσιών και βελτιώνει τη μνήμη, την αυτοσυγκέντρωση και τη διάθεση).

Τόσο το αυξημένο οξειδωτικό στρες, όσο και η μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα μπορούν να αντιμετωπισθούν με το συνδυασμό αλλαγών στον τρόπο ζωής (υιοθέτηση σωματικής δραστηριότητας, βελτιστοποίηση των διατροφικών συνηθειών, αλλά και χρήση πολυβιταμινούχων ή αντιοξειδωτικών σκευασμάτων). Σημαντικό είναι πριν από οποιαδήποτε προσπάθεια να προηγηθεί η αξιολόγηση τόσο των επιπέδων οξειδωτικού στρες όσο και των επιπέδων της αντιοξειδωτικής ικανότητας. Αυτό πρέπει να προηγηθεί γιατί η χρήση αντιοξειδωτικών υπέρ του μέτρου και ειδικά σε άτομα χωρίς ιδιαίτερο πρόβλημα μπορεί να επιφέρει το αντίθετο αποτέλεσμα και να γίνει οξειδωτική, καθώς και αυτά είναι πολύ ισχυρά μόρια, και αν αυξηθεί πολύ η συγκέντρωσή τους, τότε το περιβάλλον καταλήγει οξειδωτικό.

Η αξιολόγηση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες αλλά και των επιπέδων αντιοξειδωτικής ικανότητας είναι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια στην κλινική πράξη, καθιστώντας τις μέτρηση πολύ αξιόπιστες. Η μέτρηση απαιτεί τη λήψη

αίματος (είτε φλεβικό είτε τριχοειδικό από το δάχτυλο). Η δεύτερη, πραγματοποιείται στο πρότυπο διαιτολογικό τμήμα της Cosmetic Derma Medicine από εξειδικευμένες διαιτολόγους. Μετά από πολυάριθμες μετρήσεις καθορίστηκαν τα φυσιολογικά και παθολογικά επίπεδα ελευθέρων ριζών οξυγόνου και εκφράζονται σε μονάδες Carrateli (U.Carr) και είναι: 180-250 U.Carr: Φυσιολογική τιμή, 250-300 U.Carr: Οριακή τιμή, 300-320U.Carr: Ελαφρύ οξειδωτικό στρες, 320-360 U.Carr: Οξειδωτικό στρες 360-400 U.Carr: Υψηλό οξειδωτικό στρες, 400+ U.Carr: Πολύ υψηλό οξειδωτικό στρες (Touyz, et. al., 2004).

### **A2.1. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου**

Πρώτος ο Denham Harman το 1956 πρότεινε την ιδέα για την ύπαρξη της «ελεύθερης ρίζας» και αργότερα έθεσε ως αξίωμα ότι αυτά τα συστατικά έχουν ρόλο στην γήρανση μέσω των πρόκλησης διασταυρωμένων αντιδράσεων και δημιουργίας ομοιοπολικών δεσμών τροποποιώντας λιπίδια, πρωτεΐνες, κυτταρικό DNA, ιδιαίτερα το μιτοχονδριακό DNA. Οι ελεύθερες ρίζες είναι προϊόντα του φυσιολογικού μεταβολισμού. Απελευθερώνονται φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό από τα μιτοχόνδρια, τα οποία αποτελούν για το κύτταρο, το εργοστάσιο παραγωγής ενέργειας. Στα κυτταρικά αυτά οργανίδια λαμβάνει χώρα η οξείδωση των τροφών (η μετατροπή δηλαδή της τροφής σε ενέργεια).

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται λοιπόν ως υποπροϊόντα, κατά την διάρκεια παραγωγής ενέργειας με την χρησιμοποίηση οξυγόνου. Είναι μόρια με ένα ασύζευκτο, υψηλά ενεργό, ηλεκτρόνιο. Για να εξισορροπήσουν την δομή τους, αποσπών ηλεκτρόνια από γειτονικά μόρια, μετατρέποντας τα μόρια αυτά σε ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα να ξεκινούν μια καταστρεπτικά ενεργή αλυσίδα και να προκαλούν έτσι βλάβη σε μεγάλης σημασίας κυτταρικές δομές (πρωτεΐνες, κυτταρική μεμβράνη, DNA).

Η πλειονότητα των ελευθέρων ριζών παράγεται από τον ίδιο τον οργανισμό μας, όταν:

- Υπάρχει αυξημένη ανάγκη για αποτοξίνωση (π.χ υπερβολική έκθεση οργανισμού σε τοξικές ουσίες).
- Υπάρχει αυξημένη παραγωγή ενέργειας (υπερβολική κατανάλωση θερμίδων και ιδιαίτερα λίπους και «κενών» θερμίδων).

- Υπάρχει παρατεταμένη ανοσολογική απάντηση.
- Υπάρχει αυξημένη παραγωγή στεροειδών (π.χ σε καταστάσεις στρες – όπως η έντονη φυσική δραστηριότητα -, εφηβεία, διαταραχές εμμήνου ρύσεως κ.α).
- Μετά από έκθεση οργανισμού σε συντηρητικά τροφίμων, και μολυσματικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ καπνός τσιγάρου, ρύποι που μολύνουν την ατμόσφαιρα).
- Κατά την έκθεση σε ακτινοβολία (π.χ υπεριώδης ακτινοβολία UV).
- Κατά την αυτοοξειδωση διαφόρων χημικών ουσιών και βιομορίων (π.χ πολυακόρεστα λιπαρά οξέα).
- Κατά την λιπιδική υπεροξειδωση (δηλ. επίδραση ελευθέρων ριζών επί των λιπιδίων που υπάρχουν στις μεμβράνες των κυττάρων, και ιδιαίτερα των πολυακόρεστων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό υπεροξειδίων).
- Σε αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ.

Οι ελεύθερες ρίζες, δεν δρουν ανεξέλεγκτα. Ο οργανισμός μας είναι εφοδιασμένος με αντιοξειδωτικά συστήματα από την φύση του για να αμύνεται στην δράση των ελευθέρων ριζών και ενεργών παραγώγων οξυγόνου:

### **1. Ένζυμα**

- Υπεροξειδική δισμουτάση –SOD
- Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
- Καταλάση

### **2. Διαιτητικά αντιοξειδωτικά**

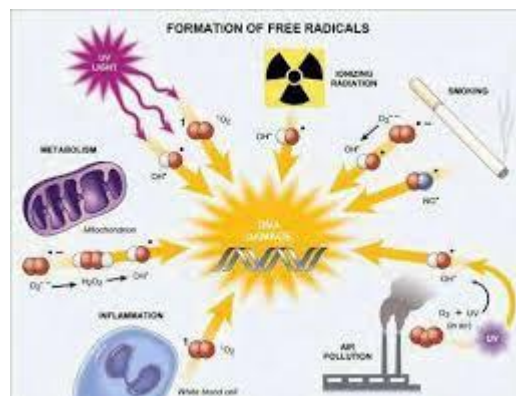
- Βιταμίνη C
- Σελήνιο (Se)
- Βιταμίνη E
- Καροτενοειδή, φλαβονοειδή

### 3. Ενδογενή αντιοξειδωτικά μόρια

### 4. Γλουταθειόνη, συνένζυμο Q10, λιποϊκό οξύ κ.α

Σε περίπτωση που η παραγωγή ελευθέρων ριζών υπερβεί την προστατευτική ικανότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος του οργανισμού, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται οξειδωτική καταστροφή ή αλλιώς «οξειδωτικό στρες», τότε θα προκύψουν μη ανατρέψιμες βλάβες της κυτταρικής δομής και της λειτουργίας του κυττάρου ενώ σε επίπεδο οργάνου θα προκύψει οργανική ανεπάρκεια.

Η επίδραση των ελευθέρων ριζών στα βιολογικά συστήματα του κυττάρου είναι καταστροφική και συνίσταται, κυρίως στην υπεροξείδωση των λιπών (ιδιαίτερα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων) και των πρωτεϊνών, αλλά και του κυτταρικού DNA, με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών και την απενεργοποίηση των πρωτεϊνικών ενζύμων του κυττάρου. Τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης αυτής είναι ο θάνατος και η αποσύνθεση του κυττάρου και συνεπώς πιθανή ανάπτυξη ασθενειών.



Εικόνα 1: Πηγές Ελευθέρων Ριζών.

### A3. Αντιοξειδωτικά στη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή (Βιταμίνη C, B12)

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι μια βασική υδατοδιαλυτή βιταμίνη σημαντική για πολλές φυσιολογικές βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής νευροδιαβιβαστών. Η βιταμίνη C δρα και ως αντιοξειδωτικό, προστατεύοντας το σώμα από τις βλαβερές ελεύθερες ρίζες.

Η βιταμίνη C μπορεί να αγοραστεί χωρίς ιατρική συνταγή, σε απευθείας σύνδεση ή σε καταστήματα τροφίμων ή καταστημάτων υγιεινής διατροφής. Μπορεί να λαμβάνεται

καθημερινά. Δυστυχώς, δεν είναι σαφές ποια θα είναι η κατάλληλη δόση για παιδιά με αυτισμό, αλλά μια ερευνητική έκθεση χρησιμοποίησε δόση 8 γραμμαρίων / 70 κιλά την ημέρα (ή περίπου 2 γραμμάρια ημερησίως για ένα παιδί 40 λιβρών), χωρισμένη σε δύο ή τρεις δόσεις. Η πλειοψηφία των παιδιών με αυτισμό παρουσιάζουν ανεπάρκεια βιταμίνης C (Deshpande, 2006).

Τον Ιανουάριο το 2010 πέντε ερευνητές της Ιατρικής Σχολής του Χάρβαρντ δημοσίευσαν μια μελέτη που εξέταζε την *συνεισφορά των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου στην επίπτωση του αυτισμού*. Σύμφωνα με τους ερευνητές χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D κατά την περίοδο της κύησης και στα πρώτα παιδικά χρόνια της ζωής συνδέονται με μεταλλάξεις στο DNA και είναι ένας κύριος παράγοντας για την εκδήλωση αυτισμού.

Η βιταμίνη D συμμετέχει ουσιαστικά στην διόρθωση και την έκφραση του DNA. Έχει υποθεθεί δε ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να σχετίζονται με μη αναστρέψιμες βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα του εμβρύου κατά την διάρκεια της κύησης. Αυτός είναι και ο λόγος που η Καναδική παιδιατρική εταιρεία πενταπλασίασε την συνιστώμενη ημερήσια δόση στις εγκύους (από 400iu σε 2000iu). Η βιταμίνη D πέρα από την δράση της κατά την εμβρυϊκή περίοδο στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο και στην λειτουργία του. Κάθε αύξηση των επιπέδων της (OH)25D3 στο αίμα κατά 10 μονάδες (ng/ml) συνδέεται με μια μειωμένη συχνότητα υποτροπών σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κατά 25% στους ενήλικες και κατά 34% στα παιδιά. Δύο νέες μελέτες σχετίζουν τις 2 αυτές τάσεις. Ερευνητές στο πανεπιστήμιο του Queensland's Queensland Brain Institute εξέτασαν δείγματα αίματος από 4,200 έγκυες γυναίκες καθώς και τα παιδιά που γέννησαν. Ανέλυσαν τα δείγματα για τα επίπεδα βιταμίνης D και εξέτασαν τα παιδιά τους για αυτισμό (ΔΑΔ). Τα ευρήματα έδειξαν πως οι γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D είχαν 4 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν παιδιά με αυτισμό.

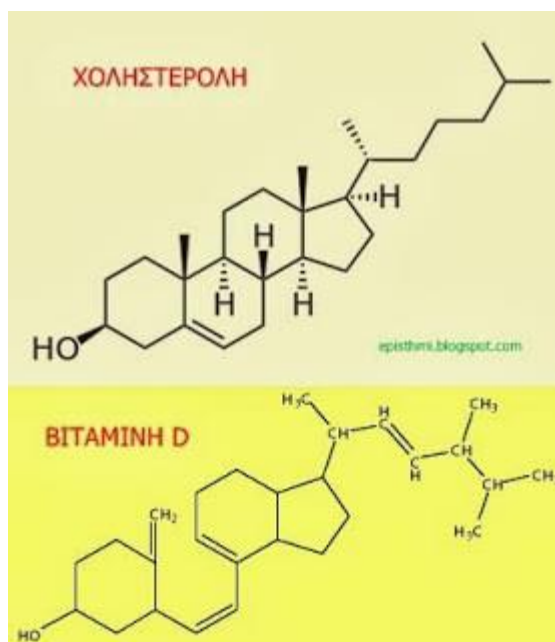
Επικεφαλής της έρευνας ήταν ο Dr. John McGrath, επιδημιολόγος στο τμήμα εξελικτικής νευροβιολογίας. Τονίζει χαρακτηριστικά: «Τα αποτελέσματα της έρευνας συνιστούν πως η χορήγηση βιταμίνης D προγεννητικά ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση αυτισμού στα παιδιά που θα γεννηθούν. Οι ερευνητές πιστεύουν πως η βιταμίνη D αυξάνει την παραγωγή της σερετονίνης. Ένας χημικός νευροδιαβιβαστής που ρυθμίζει την όρεξη, τη διάθεση, τον ύπνο, την πήξη του αίματος, τη χώνευση, τη μνήμη

και πολλές άλλες λειτουργίες. Είναι επίσης απαραίτητη για την ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Η σερετονίνη παίζει καταλυτικό ρόλο στην ανάπτυξη των εγκεφαλικών κυττάρων. Έλλειψη μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά από τα κλασικά συμπτώματα του αυτισμού όπως έλεγχος των παρορμήσεων και δυσκολία στην κοινωνικοποίηση και συναναστροφή με τους γύρω.

#### **A4. Χοληστερόλη και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή**

Η χοληστερίνη υπάρχει σε κάθε κύτταρο του οργανισμού και είναι απαραίτητη για φυσιολογικές διαδικασίες μέσα στον οργανισμό, όπως η πέψη του φαγητού, η παραγωγή ορμονών και βιταμίνης D. Χρειάζονται μόλις 30-50 mg% κακής χοληστερίνης (LDL) για να λειτουργήσουν σωστά όλα τα συστήματα και τα κύτταρα του οργανισμού. Όμως εξακολουθεί να παραμένει το ερώτημα πόσο πρέπει να είναι η ανώτερη φυσιολογική τιμή χοληστερίνης στα παιδιά που να μη τους δημιουργεί βλάβες στις αρτηρίες τους». Σε αυτό που γίνεται συσχέτισμό της χοληστερόλης και της ΔΑΔ είναι η αδυναμία παραγωγής της βιταμίνης D, της οποίας η σημαντικότητα για το άτομο αναλύθηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο.



**Εικόνα 2:** Χοληστερόλη & Βιταμίνη D

#### **A5. Τριγλυκερίδια και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή**

Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες λιπαρών οξέων και γλυκερόλης. Είναι κατεξοχήν η μορφή με την οποία ο οργανισμός αποθηκεύει λίπος στον λιπώδη ιστό για να το

χρησιμοποιήσει σε περιόδους νηστείας. Η σωστή μέτρηση των τριγλυκεριδίων γίνεται μετά από δωδεκάωρη νηστεία. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων είναι συχνό παθολογικό πρόβλημα. Συμπτώματα από την αύξηση των τριγλυκεριδίων συχνά δεν υπάρχουν: Η αύξηση διαπιστώνεται τυχαία σε εργαστηριακούς ελέγχους. Συνήθη παθολογικά αίτια αύξησης των τριγλυκεριδίων είναι η δυσμενής κληρονομικότητα, ο διαβήτης, ο αλκοολισμός, η παχυσαρκία, η νεφρική ανεπάρκεια, η κακή διατροφή, οι διαταραχές ορμονών, οι παρενέργειες φαρμάκων. Όταν η αύξηση των τριγλυκεριδίων είναι μεγάλη, μπορεί να προκαλέσει παγκρεατίτιδα (μια επικίνδυνη νόσο του παγκρέατος), που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του οργάνου. Σε ευαίσθητους οργανισμούς η αύξηση των τριγλυκεριδίων, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (π.χ. αύξηση σακχάρου, κάπνισμα) συντελεί στην εμφάνιση αποφρακτικής αρτηριοσκληρυντικής αγγειοπάθειας και εκδηλώσεων (στυτικής δυσλειτουργίας, εμφράγματος, εγκεφαλικού επεισοδίου, ανευρυσμάτων, αγγειακής άνοιας). Ο κίνδυνος εμφάνισης βλαβών από τα τριγλυκερίδια δεν είναι ίδιος σε όλα τα άτομα. Τα άτομα με αυτισμό βιβλιογραφικά εντοπίζονται με αυξημένη την τιμή στο αίμα τους και για το λόγο αυτό αρκετοί μελετητές υποστηρίζουν πως θα μπορούσε να είναι και κριτήριο πρόωμης διάγνωσης αυτό.

Ευρέως χρησιμοποιείται και η ειδική δίαιτα στα άτομα με ΔΑΔ γνωστή και ως δίαιτα τριγλυκεριδίων ή κετογονική δίαιτα. Το λίπος παρέχει την πλειοψηφία των θερμίδων, η πρωτεΐνη είναι στις ελάχιστες ημερήσιες απαιτήσεις, ενώ οι υδατάνθρακες είναι αυστηρά περιορισμένοι. Μετά από την εφαρμογή της, παρουσιάζεται βελτίωση στην κοινωνική επαφή, τον λόγο, την συνεργασία, την υπερκινητικότητα και την μάθηση. Σε σχετική μελέτη της παιδιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Κρήτης όπως επίσης και σε νοσοκομείο της Θεσσαλονίκης παρουσιάστηκαν όλα τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα μετά από εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας σε αυτιστικά παιδιά. Για την εφαρμογή της κετογονικής δίαιτας απαιτείται πάντα η στήριξη και η διαρκής παρακολούθηση από παιδονευρολόγο και διατροφολόγο.

### **Σκοπός της μελέτης**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος από δείγμα αίματος παιδιού με ΔΑΔ. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τα δείγματα αίματος των γονέων του παιδιού

## Κεφάλαιο Β - Υλικά και μέθοδος

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η περίπτωση ενός παιδιού 6 (έξι) ετών που φοιτά στο νηπιαγωγείο με επαναφοίτηση, το οποίο έχει λάβει διάγνωση ΔΑΔ με όχι αναφερόμενη υστέρηση, χωρίς κινητικές δυσκολίες. Ο μαθητής αυτός έχει επαναλάβει την τάξη των μεγάλων νηπίων για μία φορά, ενώ τα τελευταία δύο χρόνια η φοίτησή του στο σχολείο συνοδεύεται με την παρουσία παράλληλης στήριξης. Δεν ακολουθεί το αναλυτικό πρόγραμμα στο οποίο βασίζεται η διδασκαλία της υπόλοιπης τάξης, καθώς το γνωστικό του επίπεδο βρίσκεται πολύ χαμηλά σε σχέση με αυτό των συμμαθητών του αντιμετωπίζοντας προβλήματα αντίληψης και μνήμης και προβλήματα και στο λόγο και στην ομιλία είναι ξεκάθαρα καθώς πρόκειται για ένα παιδί μη ομιλών. Στην οικογένεια βάση του ιστορικού αναφέρονται προβλήματα επικοινωνίας και διαταραχές της κοινωνικότητας και σε άλλα μέλη πρώτου βαθμού συγγένειας. Το παιδί δεν χρησιμοποιεί εναλλακτικό τρόπο επικοινωνίας. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν δείγματα αίματος από την μητέρα και τον πατέρα. Η μητέρα 42 ετών με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και ο πατέρας 50 ετών με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, χοληστερόλη και παχυσαρκία με ΔΜΣΚ < 30.

Η ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε με την παρακάτω μέθοδο:

Μέτρηση επιπέδων αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος - FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma)

### Αρχή μεθόδου

Για τη μέτρηση των επιπέδων συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος (Total Antioxidant Capacity of plasma, TAC) πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ικανότητας αναγωγής του συμπλόκου  $Fe^{3+}$ -TPTZ σε  $Fe^{2+}$ -TPTZ από τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος. Σε χαμηλό pH, η αναγωγή του συμπλόκου τρισθενούς σιδήρου-τριπυριδυλοτριάζινη ( $Fe^{3+}$ -TriPyridylTriaZine) σε σύμπλοκο δισθενούς σιδήρου-TPTZ ( $Fe^{2+}$ -TPTZ) (η οποία έχει ένα έντονο μπλε χρώμα) μπορεί να μετρηθεί από την αλλαγή στην απορρόφηση σε μήκος κύματος 593nm (Benzie, et. al., 2016). Για τη μέτρηση του ποσοστού συμμετοχής του ουρικού οξέος και των υπολοίπων αντιοξειδωτικών συστατικών, στην αναγωγική ικανότητα του πλάσματος, χρησιμοποιήθηκε το ένζυμο ουρικάση, το οποίο υδρολύει το ουρικό οξύ (Duplancic, et al., 2011).



Το **αντιδραστήριο FRAP** είναι έτοιμο μετά από ανάμειξη των διαλυμάτων: Οξικό οξύ (300mM, pH 3.6), TPTZ 10mM – HCl (40mM) και FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O 20mM, σε αναλογία 10:1:1 αντίστοιχα.

### **Πειραματική διαδικασία**

- 1) Αραίωση πλάσματος (30x) με αντιδραστήριο FRAP.
  - 2) Επώαση για 4 λεπτά στους 37°C.
  - 3) Φωτομέτρηση στα 593nm.
- Μέτρηση της ειδικής συμμετοχής του ουρικού οξέος στην αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος

Ακολουθείται η ίδια διαδικασία με δείγμα πλάσματος το οποίο έχει προ-επωαστεί με διάλυμα ουρικής (0.125 U/mL) σε θερμοκρασία δωματίου.

Η απορρόφηση αντιστοιχεί με τη χρήση πρότυπης καμπύλης σε συγκέντρωση (μM) ιόντων Fe<sup>2+</sup>.

### **Κεφάλαιο Γ – Αποτελέσματα**

Όπως διαφαίνονται στον πίνακα 1 η ομάδα ελέγχου παρουσίασε 462 μM Fe<sup>2+</sup>, ο πρώτος μάρτυρας παρουσιάζει 366 μM Fe<sup>2+</sup> και τέλος ο δεύτερος μάρτυρας παρουσιάζει 349 μM Fe<sup>2+</sup>.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα οι μάρτυρες παρουσιάζουν μειωμένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 1). Συγκρίνοντας τις τιμές των μαρτύρων – γονέων – ανιχνεύτηκε στον πατέρα χαμηλή ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σε σχέση με τη μητέρα. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν χαμηλά επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε άτομα με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Ο ασθενής με ΔΑΔ παρουσίασε αυξημένα επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας.

|                           | <b>Τιμή</b> | <b>Μονάδες</b>      |
|---------------------------|-------------|---------------------|
| <b>Ομάδα Ελέγχου</b>      | 462         | μM Fe <sup>2+</sup> |
| <b>Μάρτυρες (μητέρα)</b>  | 366         | μM Fe <sup>2+</sup> |
| <b>Μάρτυρες (πατέρας)</b> | 349         | μM Fe <sup>2+</sup> |

Πίνακας 1: Αποτελέσματα έρευνας.

## Κεφάλαιο Δ - Συζήτηση

Οι πρόσφατες μελέτες έχουν να επιδείξουν σημαντική τη συμμετοχή των οξειδωτικών παραγόντων τόσο στη γυναικεία όσο και στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία, σε συνδυασμό ή μη με περιβαλλοντικούς βλαπτικούς παράγοντες. Το οξειδωτικό stress μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή του DNA και να πυροδοτήσει απόπτωση. Πράγματι, πολλά υποξικά θυλάκια δείχνουν στη συνέχεια αύξηση της ανευπλοϊδίας στα έμβρυα.

Επομένως, το οξειδωτικό stress στην ωρίμανση των ωοθυλακίων φαίνεται ότι είναι επικίνδυνα αρνητικό, παρ' ότι μερικές μελέτες βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ROS του ωοθυλακικού υγρού και των παραμέτρων ωρίμανσης in vitro. Είναι πιθανό ότι απαιτείται μια ιδανική ισορροπία μεταξύ του οξυγόνου. Η καταστροφή του DNA μπορεί να οφείλεται σε ανώμαλο packing του DNA, οξειδωτικό stress ή μικρή ακεραιότητα του DNA όπου αρκετοί μελετητές το σχετίζουν άμεσα με τον αυτισμό.

Το παρόν έγγραφο προτείνει την ανάγκη διερεύνησης της επιρροής του οξειδωτικού στρες στην ύπαρξη του αυτισμού. Θα πρέπει μελλοντικά να αξιολογηθούν η επίδραση του οξειδωτικού στρες, η λειτουργία των νευροδιαβιβαστών στην δημιουργία και διάγνωση της ΔΑΔ. Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πολλών νευρικών διαταραχών (Salim, 2014). Αναμφισβήτητα η παθογένεση του αυτισμού είναι πολύπλοκη και δεν είναι ακόμα καλά προσδιορισμένη, υποθέτοντας ότι ο αυτισμός μπορεί να ανιχνευτεί πίσω από κάποια παθογένεια είναι αρκετά ελπιδοφόρο.

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι τα άτομα που ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού εμφανίζουν υπερβολική παραγωγή ROS όπως αναφέρθηκε σε πολλές μελέτες (Ghezzi, et. al., 2013, Baffuno et. al., 2014, Oshodi et. al., 2017). Βασιζόμενοι λοιπόν σε αυτό η χορήγηση PUFA μπορεί να δικαιολογείται σε παιδιά με αυτισμό (Bramanti et. al., 2016, Parletta et. al., 2016, Weiser et. al., 2016). Επιπλέον η βιταμίνη D και οι μεταβλητές της έχουν αναγνωριστεί ως χαμηλότερες σε παιδιά με αυτισμό σε σχέση με τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά (Basheer et. al., 2017, Berridge, 2017) εντοπίζονται το ρόλο της νευροφλεγμονής στην αιτιολογία του αυτισμού (Mostafa & Alayadhi, 2012, Salomone, et. al., 2014). Η νευροφλεγμονή μπορεί να εξηγήσει τη δυσλειτουργία μεταξύ του νευροκυκλώματος και του φλοιού στα παιδιά με αυτισμό (Nardone, et. al., 2017).

Οι γενετικοί παράγοντες μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη διαμόρφωση του οξειδωτικού στρες στον αυτισμό. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι η γλυοξαλάση 1 (Glo 1)

και η γλουταθειόνη (Gsr 1) έχουν αναφερθεί ότι ρυθμίζουν συμπεριφορά άγχους σε ποντικούς Salomone, et. al., 2014). Υπάρχει ισχυρή γενετική βάση, αν και η γενετική είναι πολύπλοκη και είναι ασαφές κατά πόσον οι διαταραχές ΔΑΔ εξηγούνται περισσότερο από σπάνιες γενετικές βλάβες ή από σπάνιους συνδυασμούς των κοινών γενετικών παραλλαγών.

Τα γονίδια τα οποία ευθύνονται για την εύρυθμη λειτουργία του εγκεφάλου είναι εκατοντάδες και διασκορπισμένα σε όλο το γονιδίωμα. Διαταραχή στη δομή ή στη λειτουργία τους έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές νευροαναπτυξιακές βλάβες, όπως νοητική υστέρηση ή διαταραχές του φάσματος του αυτισμού ΔΑΔ. Στη μεγαλύτερη μελέτη η οποία έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα Αμερικάνοι επιστήμονες ταυτοποίησαν 65 γονίδια, μεταλλάξεις των οποίων σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών του φάσματος του αυτισμού ΔΑΔ. Κάποια από αυτά τα γονίδια σχετίζονται με την ορθή δομή και τη λειτουργία των συνάψεων των νευρώνων στον εγκέφαλο, ενώ άλλα με τη χρωματίνη του DNA πρωτεϊνικού συμπλέγματος των χρωμοσωμάτων το οποίο καθορίζει πώς και πότε εκφράζονται τα γονίδια. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι η απώλεια ή η περίσσεια έξι «υψηλού κινδύνου» χρωμοσωματικών περιοχών (1q21.1, 3q29, 7q11.23, 16p11.2, 15q11.2-13 και 22q11.2), η καθεμία από τις οποίες περιλαμβάνει πολλά γονίδια, είναι δυνατό να οδηγήσει σε κάποια διαταραχή αυτισμού.

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι αυτές οι μεταλλάξεις και αλλαγές στο γενετικό υλικό συντελούνται κυρίως κατά τη γαμετογένεση, δηλαδή κατά τη δημιουργία ωαρίων και σπερματοζωαρίων, και φυσικά κληρονομούνται στο έμβρυο. Δηλαδή, δεν υπάρχουν στο γενετικό υλικό των σωματικών κυττάρων των γονέων, αλλά συμβαίνουν στους γαμέτες και είναι γνωστές ως μεταλλάξεις de novo (νέες). Με την εξέταση του μοριακού καρυότυπου (χρωμοσωματική ανάλυση με μικροσυστοιχίες), η οποία εφαρμόζεται σήμερα στα εργαστήριά μας για τη διάγνωση χρωμοσωματικών ανισοζυγιών, κατόπιν λήψης χοριακών λαχνών ή αμνιακού υγρού, ανιχνεύονται απώλειες ή περίσσεια χρωμοσωματικού υλικού. Συνεπώς, οι παραπάνω «υψηλού κινδύνου» για διαταραχές ΔΑΔ χρωμοσωματικές περιοχές είναι δυνατό να διαγνωσθούν προγεννητικά. Όσον αφορά τις μεταλλάξεις των γονιδίων τα οποία αναφέρονται παραπάνω, είναι πιθανό στο άμεσο μέλλον να καθιερωθεί ο έλεγχός τους προγεννητικά με τη βοήθεια των νέων μεθοδολογιών αλληλουχίας του DNA του εμβρύου.

Επιγενετικές είναι οι κληρονομήσιμες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων χωρίς αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν συσχετιστεί με έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους. Η έκθεση σε τοξικά μέταλλα, συμπεριλαμβανομένων του αρσενικού, του καδμίου, του μολύβδου, του νικελίου, του χρωμίου και του μεθυλο-υδραργύρου, έχει συνδεθεί με παρεκκλίνουσες αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA και τροποποιήσεις της ιστόνης. Χημικά τα οποία προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές και τοξικές για το αναπαραγωγικό σύστημα ουσίες (δισφαινόλη Α, διοξίνη, διαιθυλοστιλβεστρόλη, επίμονοι οργανικοί ρύποι, παρασιτοκτόνα) και χημικά στο πόσιμο νερό είναι, επίσης, μερικές άλλες χημικές ουσίες των οποίων η σχέση τους με επιγενετικές αλλαγές έχει διερευνηθεί σε πειραματικές και εργαστηριακές μελέτες, αλλά και σε μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη γνωστό αν οι επιγενετικές αλλαγές οι οποίες παρατηρούνται έπειτα από έκθεση σε τοξικές ουσίες βρίσκονται στην αιτιολογική αλυσίδα μεταξύ έκθεσης και νοσήματος. Είναι πιθανόν οι αλλαγές στο επιγονιδίωμα να θέτουν τα εκτεθειμένα άτομα επιρρεπή στην ανάπτυξη του νοσήματος. Υπάρχουν αναφορές χημικών ουσιών οι οποίες έχουν προκαλέσει δυσμενείς συνέπειες, οι οποίες μεταδίδονται από γενεά σε γενεά και η μετάδοση επιγενετικών αλλαγών έχει προταθεί ως δυνητικά ενδιάμεσο στάδιο.

Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς χημικούς παράγοντες κατά την προγεννητική και πρώιμη παιδική ηλικία σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης έχει βρεθεί ότι προκαλεί επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες, στη συνέχεια, ενδεχομένως να προκαλούν δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία στην ενήλικη ζωή. Επειδή διαταραχές ΔΑΔ παρουσιάζονται σε άτομα τα οποία πάσχουν από γνωστά γενετικά σύνδρομα, όπως το Rett και το εύθραυστο Χ, όπου είναι διαπιστωμένες οι επιγενετικές μεταβολές, συμπεραίνεται ότι επιγενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο σε ένα ποσοστό πασχόντων από ΔΑΔ.

Έχει υπολογισθεί ότι σε περίπου 60% των ατόμων με ΔΑΔ οι γενετικοί παράγοντες είναι κληρονομούμενοι, ενώ σε περίπου 15%-25% πρόκειται για νέες μεταλλάξεις γονιδίων ή χρωμοσωματικών αλλοιώσεων, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Στην πρώτη περίπτωση δεν σημαίνει ότι οι γονείς του πάσχοντος πάσχουν και αυτοί. Ο κάθε γονιός κληρονομεί όμως στα παιδιά του μεταλλάξεις και γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, τα οποία σε συνδυασμό με αυτά του άλλου γονέα έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση της διαταραχής. Από μελέτες διδύμων έχει προκύψει ότι υπάρχει ισχυρό κληρονομικό στοιχείο όσον αφορά τον αυτισμό.

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να καταλήξουμε ότι σήμερα είναι δυνατό να διαγνώσουμε μόνο ένα πολύ μικρό αριθμό εμβρύων τα οποία είναι πιθανό να αναπτύξουν διαταραχές ASD. Αφορά κυρίως τις περιπτώσεις όπου υπάρχει χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία διαγιγνώσκεται με τον μοριακό καρύοτυπο, και περιλαμβάνει στις περισσότερες περιπτώσεις και άλλες σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες και νοητική υστέρηση. Επίσης, σε περίπτωση οικογενειακού ιστορικού με τα σύνδρομα Rett και ευθραύστου X, στα οποία συνυπάρχει ΔΑΔ, είναι δυνατή η μοριακή προγεννητική διάγνωση. Συνιστάται οι οικογένειες με πάσχον ΔΑΑ άτομο να συμβουλευούνται τους γενετιστές, προκειμένου να ενημερωθούν για τον κίνδυνο απόκτησης και άλλου παιδιού με τη διαταραχή.

Τέλος είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι οι διαταραχές ASD αποτελούν μία εξαιρετικά ετερογενή ομάδα καταστάσεων, όπου σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Δεν υπάρχει σήμερα καμία εργαστηριακή ή υπερηχογραφική απεικονιστική εξέταση η οποία είναι δυνατό να προβλέψει τις διαταραχές στο έμβρυο.

## Κεφάλαιο Ε - Αναφορές

### Ε1. Ελληνικές Αναφορές

Ashley S., (2008) *275 Απαντήσεις για το σύνδρομο Άσπεργκερ*. Μετάφραση: Βενελίν Νικολάεφ. Αθήνα: Πατάκη.

Attwood, T., (2009) *Σύνδρομο Asperger: Ένας πλήρης οδηγός*. Μετάφραση: Βάγια Παπαγεωργίου. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Frith, U., (1999) *Αυτισμός: Εξηγώντας το αίνιγμα* (Μετάφραση). Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Frith, U., (2009) *Αυτισμός*. Μετάφραση: Καλομοίρης Γ. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Happe, F., (1998) *Αυτισμός: Ψυχολογική θεώρηση*. Μετάφραση: Στασινός, Δ.Π., Αθήνα: Ψυχογιός / Gutenberg.

Happe, F., (1998) *Αυτισμός: Σύγχρονη Ψυχολογική θεώρηση*. Αθήνα: Gutenberg.

Jordan, R. & Powell, S. (2001) *Οι Ειδικές εκπαιδευτικές ανάγκες των παιδιών με αυτισμό. Δεξιότητες μάθησης και σκέψης*. Αθήνα: Ελληνική Εταιρία Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων.

Lennard-Brown, S., (2004) *Αυτισμός*. Μετάφραση: Μαρία Νικολακάκη, Αθήνα: Σαββάλας.

Peters, T, (2000) *Αυτισμός: από τη θεωρητική κατανόηση στην εκπαιδευτική παρέμβαση*. Μετάφραση Γιώργος Καλομοίρης, Αθήνα: Ελληνική εταιρία προστασίας αυτιστικών ατόμων.

Rita-Powell, Stuart, (2000) *Κατανόηση και Διδασκαλία Παιδιών με Αυτισμό*. Μετάφραση: Ευφροσύνη Καλύβα. Αθήνα: ΕΕΠΑΑ 123

Salway G., (2006) «*Ιατρική βιομηχανία με μια ματιά*». Blackwell Publishing. (σελ. 49).

Αλεξίου Χ. (Μάιος, 2003) *Ζώντας με τον αυτισμό*. Παρουσιάστηκε τη 2η μέρα του Διεθνούς Επιστημονικού Συμποσίου του Συλλόγου Γονέων Κηδεμόνων και φίλων Αυτιστικών Ατόμων Ν. Λάρισας, Λάρισα.

Βάρβογλη, Λ.(2007) Ένας ύμνος για την επικοινωνία. Κατανόηση του αυτισμού και των Επαιδευτικών-Στρατηγικών. Πρακτικά Ημερίδας. Θεσσαλονίκη-Αθήνα: Εκδόσεις Ε.Ε.Π.Α.Α.

Βογινδρόνκας, Ι., (2002) Η διάγνωση του αυτισμού, Πρακτικός Οδηγός. Αθήνα: Εκδόσεις Καστανιώτη.

Γενά, Α. (1996) Η ανάπτυξη του λόγου σε παιδιά με αυτισμό και με σοβαρές διαταραχές στην επικοινωνία. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων: Διδακτορική διατριβή.

Γενά, Α. (2002) Αξιολόγηση, θεραπεία και εκπαίδευση ατόμων με αυτισμό. Στο συλλογικό έργο Θέματα γνωσιακής και συμπεριφοριστικής θεραπείας. Τόμος Γ. Επιμέλεια: Γ. Μπουλουγούρη. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Γκονέλα,Ε (2006) Μύθοι και αλήθειες για τον αυτισμό.

Κάκουρος Ε., Μανιαδάκη Κ., (2005) Αυτισμός και Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές: Εφαρμογές ενός θεραπευτικού και παιδαγωγικού μοντέλου. Αθήνα: Έκδοση της συγγραφέως.

Κρουσταλάκης, Γ., (1998) Ψυχοπαθολογία παιδιών και εφήβων: Αναπτυξιακή προσέγγιση. Αθήνα: Τυπωθήτω.

Κυπριωτάκης, Α.(2003) Τα αυτιστικά παιδιά και η αγωγή τους. Ηράκλειο: 121

Μάνος,Ν. (1997) Βασικά στοιχεία κλινικής ψυχιατρικής. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Συνοδινού, Κ. (1994) Οι γονείς και τα αδέρφια των παιδιών με αυτισμό, διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές. Αθήνα: Χ.Ε.

Συνοδινού, Κ., (2001) Παιδικός αυτισμός. Θεραπευτική προσέγγιση. Αθήνα: Πύλη

## **E2. Ξενόγλωσσες Αναφορές**

August GJ, Stewart MA, Tsai L (1981) *The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children.* Br J Psychiatry 138:416–422.

Baffuno M., Abruzzo PM, Bolotta A, (2014). “*Oxidative Stress in Children with Autism: Correlation with Clinical Features.*” PLoS ONE 8(6): e66418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066418>

- Baron-Cohen, S., & Cross, P. (1992) *Reading the eyes: evidence for the role of perception in the development of a theory of mind*. *Mind and Language*, 6, 173-186
- Basheer, S., Natarajan, A., van Amelsvoort, T., Venkataswamy, M. M., Ravi, V., Srinath, S., et al. (2017). “*Vitamin D status of children with autism spectrum disorder: case-control study from India*.” *Asian J. Psychiatr.* 30, 200–201. doi: 10.1016/j.ajp.2017.10.031
- Benzie, I.F. and J.J. Strain (1996) *The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay*. *Anal Biochem.*, 239(1): p. 70-6.
- Berridge, M. J. (2017). “*Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism and schizophrenia)*.” *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 314, C135–C151. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2017
- Bleuler, E. (1911) '*Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*', In: G. Aschaffenburg (ed.), *Handbuch der Psychiatrie. Spezieller Teil. 4. Abteilung, 1.Hälfte*. Leipzig und Wien: Franz Deuticke.
- Bramanti, V., Grasso, S., Tibullo, D., Giallongo, C., Pappa, R., Brundo, M. V., et al. (2016). “*Neuroactive molecules and growth factors modulate cytoskeletal protein expression during astroglial cell proliferation and differentiation in culture*”. *J. Neurosci. Res.* 94, 90–98. doi: 10.1002/jnr.23678
- Deshpande, C., et al. 2006. “*Antagonistic activity of ascorbic acid (vitamin C) on dopaminergic modulation: apomorphine-induced stereotypic behavior in mice*.” *Pharmacology* 77(1):38-45.
- Duplancic, D., et al., (2011) *Simple and rapid method for the determination of uric acid-independent antioxidant capacity*. *Molecules*, 2011. 16(8): p. 7058-68.
- Ghezzi A, Visconti P, Abruzzo PM, Bolotta A, Ferreri C, Gobbi G, et al. (2013). “*Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features*.” *PLoS ONE* 8(6): e66418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066418>
- Hagberg, B. A. (1989). *Rett syndrome: Clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause*. *Pediatric Neurology*, 5, 75–83.
- Jordan, R., (1997) *Evaluating practice problems and possibilities. Autism. Part:3*.



- Kanner, L. & Eisenberg, L. (1956) *Early infantile autism 1943-1955*. American Journal of Orthopsychiatry. 26. 55-65
- Levitas, Hagerman, Braden, Rimland, McBog, & Matteus, (1983) *Autism and Fragile X syndrome*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 3, 151-8.
- Mostafa, G. A., and Al-Ayadhi, L. Y. (2012). “*Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. J.*” Neuroinflammation 9:201. doi: 10.1186/1742-2094-9-201
- M. & Schopler, E. (1987) *Autism and pervasive developmental disorders: concepts and diagnostic issues*. Journal of Autism and Developmental Disorders, 17, 159-186.
- Nardone, S., Sams, D. S., Zito, A., Reuveni, E., and Elliott, E. (2017). “*Dysregulation of cortical neuron DNA methylation profile in autism spectrum disorder.*” Cereb. Cortex 27, 5739–5754. doi: 10.1093/cercor/bhx250
- Nathan C, Shiloh MU (2000). «*Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens*». Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.
- Oshodi, Y., Ojewunmi, O., Oshodi, T. A., Ijarogbe, G. T., Ogun, O. C., Aina, O. F., et al. (2017). “*Oxidative stress markers and genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 in a subset of children with autism spectrum disorder in Lagos, Nigeria*” Niger. J. Clin. Pract. 20, 1161–1167. doi: 10.4103/njcp.njcp\_282\_16
- Parham, L.D., & Mailloux, Z. (1996) *Sensory Integration and Children with Learning Disabilities*. In P.N. Pratt & A.S. Allen (Eds.), Occupational Therapy in Children (pp. 307-355). St. Louis: Mosby. 124
- Parletta, N., Niyonsenga, T., and Duff, J. (2016). “*Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls.*” PLoS ONE11:e0156432. doi: 10.1371/journal.pone.0156432
- Ponell, S.,(1995). Understanding and teaching children with autism, London John Witey & Sons. Kanner (1943). Autistic disturbances of affective contact
- Rickarby, G., Carruthers, A. Mitchell, M. (1991) *Brief Report: Bidogical Factors Associated with Asperger*.

Rice-Evans CA, Gopinathan V (1995). «*Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates*». *Essays Biochem.* :

Ritvo, Spence, Freeman, Mason – Brothes, & Mazarita, (1985) *Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple - incidencies of autism*. *American Journal of Psychiatry* 1462 s. 187-92 RUTTER.

Salim, S. (2014). “*Oxidative stress and psychological disorders.*” *Curr. Neuropharmacol.* 12, 140–147. doi: 10.2174/1570159X11666131120230309

Sherman, K. Gillberg, C., & Steffenburg, S. (1984) *Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: A populationbased study of 46 cases followed through puberty*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 273–287

Salomone, F., Li Volti, G., Vitaglione, P., Morisco, F., Fogliano, V., Zappalà, A., et al. (2014). “*Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease. Transl.*” *Res.* 163, 593–602. doi: 10.1016/j.trsl.2013.12.001

Touyz RM, Schiffrin EL., (2004) *Reactive oxygen species in vascular biology: Implications in hypertension*. *Histochem Cell Biol.*, 122:339–352

Weiser, M. J., Mucha, B., Denheyer, H., Atkinson, D., Schanz, N., Vassiliou, E., et al. (2016). “*Dietary docosahexaenoic acid alleviates autistic-like behaviors resulting from maternal immune activation in mice.*” *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 106, 27–37. doi: 10.1016/j.plefa.2015.10.005

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1:

[https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%85%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B5%CF%82+%CF%81%CE%B9%CE%B6%CE%B5%CF%82&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewjb8unJn8PhAhUKKuwKHelpCqlQ\\_AUIDigB&biw=1366&bih=657#imgsrc=MgHpRxpYr9pvxM:](https://www.google.com/search?q=%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%85%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B5%CF%82+%CF%81%CE%B9%CE%B6%CE%B5%CF%82&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewjb8unJn8PhAhUKKuwKHelpCqlQ_AUIDigB&biw=1366&bih=657#imgsrc=MgHpRxpYr9pvxM:)

Εικόνα 2:

<https://fytro.wordpress.com/2013/10/02/%CE%B1%CE%BB%CF%84%CF%83%CF%87%CE%AC%CE%B9%CE%BC%CE%B5%CF%81-%CF%87%CE%BF%CE%BB%CE%B7%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%81%CF%8C%CE%BB%CE%B7-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CF%83%CF%84%CE%B1%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B5%CF%82/>