



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική- Κλινική Πράξη και
Έρευνα”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και διαταραχές στο
φάσμα του αυτισμού”

Αγγελή Σταματίνα- Ελευθερία
Α.Μ.:20180299

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ονοματεπώνυμο (Επιβλέπων)

Δέσποινα Μπριάνα, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ονοματεπώνυμο

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ονοματεπώνυμο

*Χρήστος Γιαννιός, Παιδίατρος - Αναπτυξιολόγος, Διευθυντής Αναπτυξιολογικού
Τμήματος Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών*

ΑΘΗΝΑ
Οκτώβριος 2023



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

**MASTER PROGRAM IN
“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties- Clinical
Practice and Research”**

MASTER THESIS

“Perinatal risk factors and autism spectrum disorders”

**Angeli Stamatina- Eleftheria
Register Number: 20180299**

Examining Board Members

Name Surname (Supervisor)

*Despina Briana, Professor, Medical School, National and
Kapodistrian University of Athens*

Name Surname

*Evangelia Charmandari, Professor, Medical School, National and
Kapodistrian University of Athens*

Name Surname

*Christos Giannios, Pediatrician - Developmental Specialist, Head of the
Developmental Unit, Athens Naval Hospital*

**Athens
October, 2023**

© [2023]

*Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)
[Αγγελή Σταματίνα- Ελευθερία, Νοσηλεύτρια]*

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία με θέμα: «Περιγεννητικοί παράγοντες κινδύνου και διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού» εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών: «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική- Κλινική Πράξη και Έρευνα» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ).

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης. Πρώτα απ’ όλα, στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Μπριάννα Δέσποινα, για τη συνεχή καθοδήγηση, την αμέριστη υποστήριξη, τις ουσιώδεις συμβουλές, και την αδιάκοπη συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα, καθώς και στους κα Χαρμανδάρη και κο Γιαννιό που αποτέλεσαν τα μέλη της τριμελούς επιτροπής αυτής της εργασίας

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ηθική και υλική συμπαράσταση, που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου και να τους αφιερώσω αυτή την εργασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή/Σκοπός: Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Autistic Spectrum Disorders-ASD) περιλαμβάνουν τον αυτισμό, το σύνδρομο Asperger (AS) και τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified - PDD- NOS). Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η αναζήτηση της επίδρασης διαφόρων περιγεννητικών παραγόντων στην εκδήλωση ASD.

Υλικό/Μέθοδος: Στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης MEDLINE, ERIC και Google Scholar για τον εντοπισμό μελετών με αντικείμενο την επίδραση περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου στην μελλοντική εκδήλωση ASD, μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και Μαΐου 2022. Στην ανασκόπηση συμπεριλάβαμε 411 άρθρα.

Αποτελέσματα: Η ανασκόπηση έδειξε πως οι πολλαπλές κυήσεις, η διατροφή και το κάπνισμα της μητέρας, η προχωρημένη ηλικία των γονέων, η προωρότητα, ο μη θηλασμός, καθώς και το χαμηλό και αυξημένο βάρος γέννησης έχουν σταθερά αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου. Υπάρχει διχογνωμία για την επίδραση της περιβαλλοντικής ρύπανσης, των βαρέων μετάλλων, της μητρικής κατανάλωσης αλκοόλ, της χρήσης αντιβιοτικών, της καισαρικής τομής και των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στη μελλοντική εκδήλωση αυτισμού. Οι διαφορές στον πληθυσμό, τη μεθοδολογία των μελετών και η πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων ενδέχεται να συμβάλλουν στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων.

Συμπεράσματα: Σε συνδυασμό με τα καλά προσδιορισμένα γενετικά αίτια, η σύγχρονη έρευνα έδειξε ότι περιγεννητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάσουν τον αναπτυσσόμενο εμβρυικό εγκέφαλο και να προδιαθέσουν σε ανάπτυξη ASD. Προοπτικές και μακροχρόνιες μελέτες με σταθερή μεθοδολογία ως προς τη μέτρηση της έκθεσης στον παράγοντα κινδύνου και την επιβεβαίωση της διάγνωσης, καθώς και η απομόνωση πιθανών συγχυτικών παραγόντων, ενδέχεται να βοηθήσουν στον εντοπισμό αιτιολογικών συσχετίσεων.

Λέξεις – κλειδιά: διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, χαρακτηριστικά, ταξινόμηση, παράγοντες κινδύνου, γενετική, περιβάλλον, διάγνωση, θεραπεία

ABSTRACT

Introduction: Autistic spectrum disorders (Autistic Spectrum Disorders-ASD) include autism, Asperger syndrome (AS) and Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified (PDD- NOS). This review aimed to investigate the association between perinatal factors and ASD development.

Methods/material: The review team used MEDLINE, ERIC and Google Scholar search engines for the identification of studies focusing on the effect of perinatal factors on the future development of autism. We have included studies from January 2010 to May 2022. 411 studies were found.

Results: Consistently reported risk factors are multiple deliveries, maternal nutrition and smoking, advanced parental age, prematurity, lack of breastfeeding, as well as low and excessive birth weight. There is controversy in the literature regarding the potential effect of environmental pollution, heavy metals, maternal alcohol consumption, antibiotic use, caesarean section, as well as assisted reproductive technologies on the future development of autism. Population differences, methodology variations and possible effect of confounding factors may have contributed to the heterogeneity of the results.

Conclusions: Research has demonstrated that specific perinatal factors may disturb the normal development of the fetal brain and predispose to future development of ASD. Prospective and long-term studies with consistent methodology in terms of exposure to the environmental risk factor and diagnosis confirmation as well as with isolation of confounding factors, will contribute to the identification of any causative associations.

Keywords: Autism Spectrum Disorders, Characteristics, Classification, Risk Factors, Genetics, Environment, Diagnosis, Treatment

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ABA: Applied behavior analysis

ADHD: Attention – Deficit Hyperactivity Disorder

ART: Assisted Reproductive Technologies

AS: Asperger's Syndrome

ASD: Autism Spectrum Disorder

BAP: Broader Autism Phenotype

CNVs: Copy Number Variations

CS: Caesarean Sections

CBT: Cognitive Behavior Therapy

FFA: Fusiform Face Area

FDA: Food and Drug Administration –FDA

GFCF - Gluten / Casein - Free

GOS: Galacto-Oligosaccharides

IVF: In Vitro Fertilization

ICSI: Intra - Cytoplasmic Sperm Injection

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

LBW: Low Birth Weight

MD: Mitochondrial Disease

MIA: Maternal Immune Activation

MNS: Mirror Neuron System

OT: Oxytocin

PCBs: Poly-chlorinated Biphenyls

PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorder - Not Otherwise Specified

PCOS: Polycystic Ovary Syndrome

PRT: Pivotal Response Treatment

RRBs: Restricted and Repetitive Behaviors

SIB: Self-injurious Behavior

SNV: Single Nucleotide Variants

SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

STS: Superior Temporal Sulcus

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
A.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	10
1α ΟΡΙΣΜΟΣ.....	10
1β ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	12
1γ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	14
2.ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ.....	14
2α ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	14
2β ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΠΟΡΕΙΑ.....	15
2γ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	16
2δ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	17
2ε ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	18
3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ.....	19
3α ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	19
3β ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΑΥΤΙΣΜΟΥ ΜΕ DMS-5.....	20
3γ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	21
3δ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	22
3ε ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	22
4.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ.....	23
4α ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ.....	23
4β ΕΙΔΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ.....	23
4γ ΟΜΙΛΙΑ, ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗ, ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	24
4δ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	24
4ε ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	24
B.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
1.ΣΚΟΠΟΣ.....	26
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	26
3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	27
3α ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ.....	27
3αα ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΗΛΙΚΑ ΓΟΝΕΩΝ.....	27
3αβ ΧΡΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ/Η ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	28
3αγ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	29
3β ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	30
3βα ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	30

3ββ ΦΥΤΟΦΑΡΜΑΚΑ.....	30
3βγ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ.....	31
3βδ ΦΘΑΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ.....	32
3βε ΦΑΡΜΑΚΑ.....	32
3βστ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ.....	33
3βζ ΘΙΜΕΡΟΣΑΛΗ.....	34
3βη ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	34
3βθ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΜΗΤΡΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	35
3βι ΑΤΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΗΤΕΡΑΣ.....	35
3βκ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	36
3γ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ.....	37
3γα ΣΕΙΡΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ.....	37
3γβ ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΜΕΤΑΞΥ ΓΕΝΝΗΣΕΩΝ.....	38
3γγ ΠΟΛΑΠΛΕΣ ΓΕΝΝΗΣΕΙΣ.....	38
3γδ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ.....	39
3γε ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ.....	40
3γστ ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	40
3δ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ.....	41
4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	43
5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	50
6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ASD αναφέρονται σε μια ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών, που περιλαμβάνουν τον αυτισμό, το σύνδρομο Asperger (Asperger's Syndrome - AS) και τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή - που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified - PDD-NOS). Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια των ASD επικεντρώνονται σε τρεις βασικούς τομείς: την παραμένουσα ανεπάρκεια στην κοινωνική επικοινωνία, τα περιορισμένα ενδιαφέροντα και τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Landa, 2008). Ο επιπολασμός των ASD έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με τις τρέχουσες εκτιμήσεις να φτάνουν στα 1 στα 59 παιδιά.

Οι κληρονομικοί παράγοντες, το ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών της μητέρας και η έκθεση του εμβρύου σε ψυχοτρόπα φάρμακα ή εντομοκτόνα έχουν συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ASD (Lordetal, 2018). Σχεδόν το 75% των ασθενών με ASD πάσχουν από συνυπάρχουσες ψυχιατρικές ασθένειες ή καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής / Υπερκινητικότητας (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD), το άγχος, τη διπολική διαταραχή, την κατάθλιψη, το σύνδρομο Tourette κ.α. Τόσο οι φαρμακολογικές όσο και οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι διαθέσιμες για τις ASD (Sharmaetal, 2018).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση των περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ASD και η παρουσίαση των πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικές πληροφορίες για το αυτιστικό φάσμα

1α. Ορισμός

Οι ASD είναι μια σειρά ψυχικών διαταραχών νευροαναπτυξιακού τύπου. Όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνουν τον αυτισμό, το σύνδρομο Asperger (Asperger's Syndrome - AS) και τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή - που δεν προσδιορίζεται διαφορετικά (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified - PDD-NOS). Τα συμπτώματα τυπικά αναγνωρίζονται στην ηλικία μεταξύ ενός και δύο ετών (American Psychiatric Association, 2013, Centre for Disease Control 2021), αν και πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει από 12-55 μήνες από τη στιγμή που οι γονείς θα αναφέρουν τις αρχικές τους υποψίες (Makino 2021). Τα μακροπρόθεσμα προβλήματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών καθηκόντων, στη δημιουργία και τη διατήρηση των σχέσεων και στην εκτέλεση μιας εργασίας (Comer, 2016).

Στην 5^η έκδοση (DSM-5) του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών, που κυκλοφόρησε τον Μάιο του 2013, δημοσιεύτηκε μια αναθεώρηση για τις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (American Psychiatric Association, 2013). Το νέο διαγνωστικό εργαλείο περιλαμβάνει προηγούμενες διαγνώσεις αυτιστικής διαταραχής, το AS, την αναπτυξιακή διαταραχή από την παιδική ηλικία και την PDD-NOS. Σε σύγκριση με τη διάγνωση της αυτιστικής διαταραχής με DSM-IV, η διάγνωση των ASD με DSM-5 δεν περιλαμβάνει πλέον την επικοινωνία ως ξεχωριστό κριτήριο και έχει συγχωνεύσει την κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία σε μία κατηγορία (Kulage, 2014). Ελαφρώς διαφορετικοί διαγνωστικοί ορισμοί χρησιμοποιούνται σε άλλες χώρες. Για παράδειγμα, το ICD-10 είναι το πιο διαδεδομένο εγχειρίδιο διάγνωσης στο

Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρωπαϊκή Ένωση (National Autistic Society, 2016). Αντί να κατηγοριοποιήσει αυτές τις διαγνώσεις, το DSM-5 υιοθέτησε μια διαφορετική προσέγγιση για τη διάγνωση των διαταραχών που εμπίπτουν στο αυτιστικό φάσμα. Μερικοί έχουν προτείνει ότι τα άτομα στο φάσμα του αυτισμού μπορούν να εκπροσωπούνται καλύτερα ως ενιαία διαγνωστική κατηγορία. Σε αυτή την κατηγορία, το DSM-5 πρότεινε ένα πλαίσιο διαφοροποίησης του κάθε ατόμου αναλόγως σοβαρότητας και συναφών χαρακτηριστικών (American Psychiatric Association, 2008).

Ο αυτισμός αποτελεί τον πυρήνα των ASD. Το AS είναι πιο κοντά στον αυτισμό σε ότι αφορά στα χαρακτηριστικά και στα πιθανά αίτια. Σε αντίθεση με τον αυτισμό, τα άτομα με AS συνήθως δεν έχουν σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη της γλωσσικής λειτουργίας, σύμφωνα με τα παλαιότερα κριτήρια του DSM-IV. Η PDD-NOS διαγιγνώσκεται όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια για μια πιο συγκεκριμένη διαταραχή. Ορισμένες πηγές περιλαμβάνουν επίσης το σύνδρομο Rett και την παιδική αναπτυξιακή διαταραχή, οι οποίες παρουσιάζουν αρκετά χαρακτηριστικά του αυτισμού, αλλά μπορεί να έχουν μη σχετιζόμενα αίτια. Τα παραπάνω σύνδρομα διαφοροποιούνται από τις ASD, αλλά συγκαταλέγονται στις αναπτυξιακές διαταραχές (Lord, 2000).

Η αιτιολογία των ASD δεν είναι ακριβώς γνωστή. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ύπαρξη γονέα μεγάλης ηλικίας, οικογενειακού ιστορικού αυτισμού και ορισμένων γενετικών καταστάσεων. Εκτιμάται ότι μεταξύ 64% και 91% του κινδύνου οφείλεται στο οικογενειακό ιστορικό (Ticketal, 2016). Η διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα.

Οι προσπάθειες θεραπείας είναι γενικά εξατομικευμένες και μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμπεριφορική θεραπεία και τη διδασκαλία δεξιοτήτων. Τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων. Τα επιστημονικά δεδομένα ωστόσο που υποστηρίζουν τη χρήση φαρμάκων δεν είναι πολύ ισχυρά (Accordino, 2016).

1β. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός των ASD διαφέρει ανά χώρα και έχει προσδιοριστεί πως στην Ευρώπη κυμαίνεται από 1-1.5%, με τη Γερμανία να έχει το χαμηλότερο ποσοστό (0.38%) και την Ισπανία το υψηλότερο με 1.55% (Bougeard 2021, Baxteretal, 2015). Στις Η.Π.Α εκτιμάται πως κατά μέσο όρο 1 σε κάθε 44 παιδιά ηλικίας 8 ετών (2.3%) πάσχει από ASD το 2018 (Maenner 2021). Η ίδια μελέτη αποκάλυψε πως οι διαταραχές του ASD ήταν 4.2 φορές πιο συχνές στα αγόρια (3.7%), σε σχέση με τα κορίτσια (0.9%) και εμφανίζονταν σε όλες τις εθνικές και φυλετικές ομάδες. Τα κορίτσια, ωστόσο, είναι πιο πιθανό να έχουν σχετιζόμενη γνωστική δυσλειτουργία και σε μια πρόσφατη μελέτη από τη Νορβηγία ο λόγος μεταξύ αρρένων/θηλέων ελαττωνόταν όταν συνυπήρχε γνωστική δυσλειτουργία, ενώ αυξανόταν όταν λαμβάνονταν υπόψη η παρουσία διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και κινητικότητας (Posserud 2021). Οι διαφορές του επιπολασμού μπορεί να οφείλονται στις διαφορές στην έκφραση των κλινικών συμπτωμάτων στα δύο φύλα, λόγω του ότι τα κορίτσια με αυτισμό εμφανίζουν λιγότερο συχνά άτυπες συμπεριφορές και, κατά συνέπεια, είναι λιγότερο πιθανό να διαγνωστούν με ASD (Tsakanikos, 2011).

Ο επιπολασμός του αυτισμού εκτιμάται σε 1-2 ανά 1.000 άτομα, του συνδρόμου Asperger στα περίπου 0.6 ανά 1.000 άτομα, και της PDD-NOS στα 3.7 ανά 1.000 άτομα (Newschaffer, 2007). Αυτές οι αναλογίες είναι παρόμοιες μεταξύ των διαφόρων πολιτισμών και εθνικών ομάδων, καθώς η ASD θεωρείται παγκόσμια διαταραχή.

Οι ήπιες μορφές αυτισμού, όπως το Asperger καθώς και άλλες αναπτυξιακές διαταραχές, συμπεριελήφθησαν στα πρόσφατα Διαγνωστικά Κριτήρια DSM-5 (Baio, 2018). Τα ποσοστά για τις ASDs ήταν σταθερά μεταξύ του 2014 και του 2016, αλλά ήταν διπλάσια από το χρονικό διάστημα μεταξύ 2011 και 2014 (1.25 έναντι 2.47%). Μια καναδική μετα-ανάλυση του 2019 διατύπωσε την άποψη πως οι διαφορές σε χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου μεταξύ ατόμων με αυτισμό και ομάδας ελέγχου έχουν μειωθεί σημαντικά, γεγονός που καταδεικνύει πως ο ορισμός των διαταραχών του φάσματος αυτισμού με βάση τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να μην είναι αρκετός ώστε να περιγράψει την πιθανή ετερογένεια συμπτωμάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς και ίσως στο μέλλον να χρειασθεί αναθεώρησή τους (Rødgaard, 2019).

1γ. Παθοφυσιολογία

Παρά την εκτεταμένη έρευνα, η παθογένεση των ASD δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων δε μπορεί να εντοπιστεί κάποιος συγκεκριμένος παράγοντας, οπότε ονομάζεται ιδιοπαθής ASD. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν εντοπιστεί που συμβάλλουν στην παθογένεση των ASD, όπως η ενεργοποίηση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος και η προγεννητική έκθεση σε τοξίνες. Γενετικοί παράγοντες έχουν επίσης εντοπιστεί και ειδικά de novo μεταλλάξεις ανευρίσκονται στο 20-30% των περιπτώσεων (DeRubeis 2015).

Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη που χρησιμοποίησε τη μαγνητική τομογραφία (MRI) βρήκε πώς η πρώιμη διεύρυνση της φλοιώδους μοίρας του εγκεφάλου μεταξύ της ηλικίας των 6 και 12 μηνών θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για τη διάγνωση ASD στα νήπια, ενώ ο ρυθμός μεταβολής του όγκου του φλοιού στο δεύτερο χρόνο ζωής σχετίζεται με τη βαρύτητα (Hazlett 2017). Η χρήση λειτουργικής νευροαπεικόνισης αποκάλυψε επίσης την παρουσία μη φυσιολογικής ενεργοποίησης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ASD, και ειδικά σε περιοχές που σχετίζονται με τη ρύθμιση του συναισθήματος και την κοινωνική επικοινωνία (Schumann 2011, Minshew 2010).

Τόσο μεταθανάτιες μελέτες όσο και η χρήση νευροαπεικόνισης σε ανθρώπους και σε μοντέλα ποντικών αποκάλυψαν ανωμαλίες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο μετωπιαίος λοβός, η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος, ο αμυγδαλοειδής πυρήνας και τα παρεγκεφαλιδο-θαλαμο-φλοιώδη δεμάτια (Samsam 2014). Σε αυτές τις περιοχές έχουν εντοπισθεί διαταραχές στη διαφοροποίηση, μετανάστευση καθώς και αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική και τον αριθμό των νευρώνων (Varghese 2017). Μια από τις πιο σημαντικές διαταραχές που παρατηρούνται στις ASD περιλαμβάνει την παρουσία εστιακής φλοιώδους δυσπλασίας, λόγω της ετεροχρονισμένης διαίρεσης των βλαστικών κυττάρων που οδηγεί στη διαταραχή της μετανάστευσης των θυγατρικών κυττάρων στις περιοχές στόχους τους (Casanova 2014). Με τη σειρά της αυτή η ανώμαλη μετανάστευση των νευρώνων οδηγεί σε περιγεγραμμένες λεπτές περιοχές του φλοιού που περιέχουν μικρότερους πυραμιδικούς και διάμεσους νευρώνες. Αυτές οι διαταραχές

σχετίζονται με τα αισθητικά και κινητικά ελλείμματα, καθώς και με την επιληψία που παρουσιάζεται σε παιδιά με ASD (Marchese 2013).

Υπάρχουν επίσης θεωρίες που συνδέουν την πρόκληση ASD με τη διαταραχή των μιτοχονδρίων και της σεροτονίνης.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία: Έχει προταθεί ότι η ASD θα μπορούσε να συνδεθεί με τις μιτοχονδριακές ασθένειες (Mitochondrial Disease - MD), στις οποίες μια βασική κυτταρική ανωμαλία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές σε πολλά όργανα του σώματος (Haas, 2007). Κλινικές εκδηλώσεις της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε παιδιά με ASD περιλαμβάνουν την νευροαναπτυξιακή παλινδρόμηση, ειδικά όταν πυροδοτείται από φλεγμονή, συμπτώματα από το γαστρεντερικό, σπασμούς, κινητική καθυστέρηση, κόπωση και λήθαργο (Rose 2018). Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι περίπου το 5% των παιδιών με ASD πληρούν τα κριτήρια για την κλασική MD (Rossignol & Frye, 2012).

Σεροτονίνη: Η αυξημένη δραστηριότητα της σεροτονίνης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο μπορεί να προάγει την εμφάνιση ASD. Μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ χρήσης εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs) από την έγκυο μητέρα και ανάπτυξης ASD στο παιδί που εκτίθεται στους SSRIs στο ενδομήτριο περιβάλλον (Gentile, 2015). Αν και η παραπάνω συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί, μια πρόσφατη μελέτη των Dragioti και συνεργατών, (2019), αναφέρει ότι η σύνδεση των SSRIs με το φάσμα του αυτισμού είναι πιθανή.

2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

2α. Γενικές πληροφορίες

Οι ASD χαρακτηρίζονται από ελλείμματα που σχετίζονται με την κοινωνική επικοινωνία και αλληλεπίδραση και από την ύπαρξη περιορισμένων, επαναλαμβανόμενων προτύπων συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων (Lord, 2018). Αυτά τα ελλείμματα εμφανίζονται στην πρώιμη παιδική ηλικία και οδηγούν σε κλινικά σημαντική δυσλειτουργία (American Psychiatric Association, 2013). Υπάρχει, επίσης, μια μοναδική μορφή αυτισμού, που ονομάζεται αυτιστικός σαββατισμός (savant

syndrome), όπου ένα παιδί μπορεί να εμφανίζει εξαιρετικές δεξιότητες στην μουσική, την τέχνη και τους αριθμούς χωρίς να εκπαιδευτεί (Hughes 2018). Λόγω της συνάφειας τους με διάφορες άλλες νοσολογικές οντότητες οι αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές (Self-injurious Behavior - SIB) δεν θεωρούνται βασικό χαρακτηριστικό των ASD. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αποκάλυψε πώς το 42% των ατόμων που πάσχουν από αυτισμό εμφανίζουν κάποιου είδους SIB, με την πιο συχνή μορφή το χτύπημα των χεριών (handhitting) σε ποσοστό 23% (Steenfeldt-Kristensen 2020). Στην ίδια μελέτη οι αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές ήταν πιο συχνές στο θήλυ φύλο, ενώ η τριχοτιλλομανία και ο διαρκής κνησμός σχετιζόνταν με διανοητική διαταραχή ($p = .008$ και $p = .002$, αντίστοιχα) (Steenfeldt-Kristensen 2020).

Άλλα χαρακτηριστικά των ASD περιλαμβάνουν περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Restricted and Repetitive Behaviors - RRBs), που απαρτίζονται από μια μεγάλη γκάμα συγκεκριμένων χειρονομιών και πράξεων. Ακόμη μπορεί να περιλαμβάνουν και άλλα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς, όπως αυτά ορίζονται στο εγχειρίδιο διαγνωστικής και στατιστικής για τις ψυχικές διαταραχές (Richler, 2010).

2β. Αναπτυξιακή πορεία

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού θεωρείται ότι ακολουθούν δύο πιθανές αναπτυξιακές διαδρομές, αν και οι περισσότεροι γονείς αναφέρουν ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός του πρώτου έτους της ζωής (Zwaigenbaum, 2009). Μερικά από τα πρώιμα συμπτώματα των ASDs, περιλαμβάνουν μειωμένη αναγνώριση των προσώπων, αδυναμία να ανταποκριθούν όταν κάποιος καλεί το όνομά τους, και έλλειψη ενδιαφέροντος. Στην πορεία μπορεί να παρατηρηθεί φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική εξέλιξη κατά τους πρώτους 15 μήνες έως τα 3 έτη πριν την εμφάνιση παλινδρόμησης ή απώλειας δεξιοτήτων. Η παλινδρόμηση μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορους τομείς, συμπεριλαμβανομένων των επικοινωνιακών, κοινωνικών και γνωστικών. Ωστόσο, η συνηθέστερη εικόνα είναι η απώλεια εκφοράς λόγου (Zwaigenbaum, 2001; Martínez-Pedraza&Carter, 2009).

2γ. Κοινωνικά χαρακτηριστικά

Οι διαταραχές στις κοινωνικές δεξιότητες αποτελούν πρόκληση στα άτομα με ASD. Τα ελλείμματα στις κοινωνικές δεξιότητες μπορούν να οδηγήσουν σε προβλήματα με τις φιλίες, τις ρομαντικές σχέσεις, την καθημερινή ζωή και την επαγγελματική επιτυχία. Μια μελέτη που συμπεριέλαβε ενήλικες με ASD διαπίστωσε ότι, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα άτομα με ASD ήταν λιγότερο πιθανό να παντρευτούν, αλλά δεν είναι σαφές εάν αυτό το αποτέλεσμα οφειλόταν σε ελλείμματα στις κοινωνικές δεξιότητες ή στην πνευματική δυσλειτουργία (Barnhill, 2007).

Πριν από το 2013, τα ελλείμματα στην κοινωνική λειτουργία και την επικοινωνία θεωρήθηκαν δύο ξεχωριστά συμπτώματα του αυτιστικού φάσματος (Howlin & Moss, 2012; Frye, 2018). Τα ισχύοντα κριτήρια για τη διάγνωση του αυτισμού απαιτούν από τα άτομα να παρουσιάζουν ελλείμματα σε τρεις κοινωνικές δεξιότητες: την κοινωνική συναισθηματική αμοιβαιότητα, τη μη λεκτική επικοινωνία και την ανάπτυξη και διατήρηση των σχέσεων (Comer, 2016).

Ορισμένα από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την κοινωνική αμοιβαιότητα περιλαμβάνουν:

- Έλλειψη αμοιβαίου ενδιαφέροντος: πολλά παιδιά με αυτισμό προτιμούν να μην παίζουν ή να αλληλεπιδρούν με τους άλλους (Frye, 2018).
- Έλλειψη ευαισθητοποίησης ή κατανόησης των σκέψεων ή των συναισθημάτων των άλλων ανθρώπων: ένα παιδί μπορεί να πλησιάσει πολύ κοντά στους συνομήλικούς του χωρίς να κατανοεί ότι αυτό είναι ενοχλητικό (Frye, 2018).
- Άτυπες συμπεριφορές: ένα παιδί μπορεί να ωθήσει έναν συνομήλικό του να το προσέξει πριν αρχίσει μια συνομιλία (Frye, 2018).

Τα άτομα με ASD συνήθως εμφανίζουν παράξενες μη λεκτικές συμπεριφορές:

- Κακή επαφή με τα μάτια: ένα παιδί με αυτισμό μπορεί να μην κάνει επαφή με τα μάτια όταν καλείται ονομαστικά ή μπορεί να αποφύγει την επαφή με ένα παρατηρητή (Fusaroli, 2017).
- Εκφράσεις προσώπου: συχνά τα άτομα με αυτισμό δεν ξέρουν πώς να αναγνωρίζουν τα συναισθήματα από τις εκφράσεις του προσώπου των άλλων ή μπορεί να μην ανταποκρίνονται με τις κατάλληλες εκφράσεις του προσώπου (Fusaroli, 2017).

- Ασυνήθιστος λόγος: τουλάχιστον το ήμισυ των παιδιών με αυτισμό μιλούν με επίπεδη, μονότονη φωνή ή μπορεί να μην αναγνωρίσουν την ανάγκη ελέγχου της έντασης της φωνής τους σε διαφορετικές κοινωνικές περιστάσεις. Για παράδειγμα, μπορεί να μιλήσουν δυνατά σε βιβλιοθήκες ή κινηματογραφικές αίθουσες (Fusaroli, 2017).

2δ.Επικοινωνιακά χαρακτηριστικά

Τα ελλείμματα επικοινωνίας οφείλονται σε προβλήματα κοινωνικο-συναισθηματικών δεξιοτήτων, όπως η κοινή προσοχή και η κοινωνική αμοιβαιότητα. Οι δυσκολίες με τις μη λεκτικές επικοινωνιακές δεξιότητες, όπως η κακή επαφή με τα μάτια και η εξασθενημένη χρήση των κατάλληλων εκφράσεων του προσώπου και των χειρονομιών είναι κοινές. Ορισμένες από τις γλωσσικές συμπεριφορές σε άτομα με αυτισμό περιλαμβάνουν την επαναλαμβανόμενη ή την άκαμπτη γλώσσα και τα περιορισμένα ενδιαφέροντα στη συζήτηση. Για παράδειγμα, ένα παιδί μπορεί να επαναλαμβάνει λέξεις ή να επιμένει να μιλά πάντα για το ίδιο θέμα (Frye, 2018).

Το φάσμα του αυτισμού μπορεί να παρουσιάσει διαταραχές στις πραγματικές επικοινωνιακές δεξιότητες, όπως είναι η δυσκολία του ατόμου να ξεκινήσει μια συζήτηση ή να μην ληφθούν υπόψη τα ενδιαφέροντα του ακροατή για να διατηρήσει μια συνομιλία. Η εξασθένηση της λεκτικής ικανότητας είναι επίσης συχνή σε παιδιά με αυτισμό, αλλά δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Πολλά παιδιά με ASD αναπτύσσουν γλωσσικές δεξιότητες με άνισο ρυθμό, όπου αποκτούν εύκολα ορισμένες πτυχές της επικοινωνίας, ενώ δεν αναπτύσσουν πλήρως άλλες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα άτομα παραμένουν εντελώς μη λεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αν και τα συνοδευτικά επίπεδα των λεκτικών και μη λεκτικών επικοινωνιών ποικίλλουν (Frye, 2018).

Τα άτομα με αυτισμό δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν τις λεπτές εκφράσεις του συναισθήματος και να προσδιορίσουν τι σημαίνουν τα διάφορα συναισθήματα για τη συνομιλία. Αγωνίζονται για την κατανόηση του πλαισίου και του αντικειμένου των συζητήσεων και δυσκολεύονται να διαμορφώσουν συμπεράσματα σχετικά με το περιεχόμενο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη κοινωνικής ευαισθητοποίησης και την άτυπη γλωσσική έκφραση (Vicker, 2017).

Είναι, επίσης, κοινό για τα άτομα με ASD να επικοινωνούν με έντονο ενδιαφέρον για ένα συγκεκριμένο θέμα, μιλώντας σε μονόλογους αντί να επιτρέπουν την αμοιβαία επικοινωνία με όποιον μιλούν. Αυτή η κατάσταση, η οποία μοιάζει με αδιαφορία προς τους άλλους από τα άτομα με ASD, προέρχεται από την αδυναμία τους να αναγνωρίσουν ότι οι άλλοι άνθρωποι έχουν τις δικές τους προσωπικότητες, προσδοκίες και ενδιαφέροντα (Vicker, 2017, Lawson, 2001). Η ικανότητα ένα άτομο με ASD να επικεντρωθεί σε ένα θέμα κατά την επικοινωνία του με άλλα άτομα είναι γνωστή ως μονοτροπισμός, και μπορεί να χαρακτηριστεί με τη "στενόμυαλη οπτική", η οποία είναι κοινή στα άτομα με ASD (Lawson, 2001).

Η γλωσσική έκφραση των ατόμων με αυτισμό χαρακτηρίζεται συχνά από επαναλαμβανόμενη και άκαμπτη γλώσσα. Συχνά τα παιδιά με ASD επαναλαμβάνουν ορισμένες λέξεις, αριθμούς ή φράσεις κατά τη διάρκεια μιας αλληλεπίδρασης, ενώ εστιάζουν σε λέξεις που δεν σχετίζονται με το θέμα της συνομιλίας. Μπορούν, επίσης, να παρουσιάσουν μια κατάσταση που ονομάζεται ηχολαλία στην οποία απαντούν σε μια ερώτηση επαναλαμβάνοντας την ερώτηση αντί να απαντήσουν. Ωστόσο, αυτή η επανάληψη μπορεί να είναι μια μορφή ουσιαστικής επικοινωνίας, ένας τρόπος με τον οποίο τα άτομα με ASD προσπαθούν να εκφράσουν την έλλειψη κατανόησης ή γνώσης σχετικά με την απάντηση στην ερώτηση (Frye, 2018).

2ε. Συμπεριφορικά χαρακτηριστικά

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού περιλαμβάνουν μεγάλη ποικιλία χαρακτηριστικών. Ορισμένα από αυτά περιλαμβάνουν συμπεριφορικά χαρακτηριστικά που ποικίλλουν από την αργή ανάπτυξη των κοινωνικών και μαθησιακών δεξιοτήτων έως τις δυσκολίες στη δημιουργία δεσμών με άλλους ανθρώπους. Μπορεί να αναπτύξουν αυτές τις δυσκολίες δημιουργίας σχέσεων λόγω του άγχους ή της κατάθλιψης, τα οποία οι άνθρωποι με αυτισμό είναι πιο πιθανό να βιώσουν και, ως εκ τούτου, απομονώνονται (Frye, 2018). Άλλα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τις μη φυσιολογικές αποκρίσεις στις αισθήσεις, συμπεριλαμβανομένων της όρασης, της ακοής, της αφής, της όσφρησης, και της ικανότητάς τους να διατηρούν ένα σταθερό ρυθμό ομιλίας. Τα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς των ατόμων με διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού

επηρεάζουν συνήθως την ανάπτυξη, τη γλώσσα, καθώς και την κοινωνική ικανότητα και μπορούν να παρατηρηθούν ως διαταραχές της αντίληψης, του ρυθμού εξέλιξης, των σχέσεων, της ομιλίας, της γλώσσας και της κίνησης (Paul, 2008).

Το δεύτερο βασικό σύμπτωμα του αυτιστικού φάσματος είναι ένα πρότυπο περιορισμένων και επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, δραστηριοτήτων και ενδιαφερόντων. Για να διαγνωστούν οι ASD, ένα παιδί πρέπει να έχει τουλάχιστον δύο από τις ακόλουθες συμπεριφορές (Lord, 2018):

- Συμπεριφορικά Στερεότυπα - Τα περισσότερα παιδιά με αυτισμό εκτελούν επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, όπως κίνηση, χτύπημα χεριών, τίναγμα δαχτύλων, χτύπημα στο κεφάλι ή επαναλαμβανόμενες φράσεις ή ήχους (Frye, 2018). Αυτές οι συμπεριφορές μπορεί να συμβαίνουν συνεχώς ή μόνο όταν το παιδί έχει άγχος, είναι ανήσυχο ή αναστατωμένο.
- Αντίσταση στην αλλαγή - Τα παιδιά με αυτιστικό φάσμα τείνουν, επίσης, να έχουν συνήθειες και τελετουργίες που πρέπει να ακολουθούν, όπως να τρώνε συγκεκριμένα τρόφιμα με συγκεκριμένη σειρά ή να πηγαίνουν με την ίδια πορεία προς το σχολείο κάθε μέρα (Frye, 2018). Το παιδί μπορεί να καταρρεύσει, εάν υπάρξει οποιαδήποτε αλλαγή ή διακοπή της ρουτίνας του.
- Περιορισμένα ενδιαφέροντα - Τα παιδιά μπορεί να ενδιαφέρονται υπερβολικά για ένα συγκεκριμένο πράγμα ή θέμα και να αφιερώσουν όλη την προσοχή σε αυτό. Τα μεγαλύτερα παιδιά ενδέχεται να προσπαθούν να μάθουν τα πάντα για ένα μόνο θέμα, όπως ο καιρός ή τα σπορ, και να μιλούν για αυτό συνεχώς (Frye, 2018).
- Υπερευαίσθησία - Πολλοί άνθρωποι με αυτισμό είναι υπερβολικά ευαίσθητοι σε δυνατούς ήχους, λαμπερά φώτα, έντονες μυρωδιές ή άγγιγμα.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

3α. Γενικές πληροφορίες

Η διάγνωση των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού (ASD) μπορεί να είναι δύσκολη επειδή δεν υπάρχει ειδική ιατρική εξέταση. Μέχρι την ηλικία των 2 ετών, η

διάγνωση από έμπειρο ιατρό μπορεί να θεωρηθεί πολύ αξιόπιστη (Lord, 2006). Ωστόσο, σε πολλά παιδιά η τελική διάγνωση γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία.

Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να μπορούν να διαγνώσουν τις ASD από άλλες γλωσσικές διαταραχές, ΔΕΠΥ, άγχος και ψυχωσικές διαταραχές (Constantino & Charman, 2016). Στην ιδανική περίπτωση, η διάγνωση των ASD απαιτεί μια ομάδα επαγγελματιών από διαφορετικούς κλάδους (π.χ. αναπτυξιολόγοι, παιδοψυχίατροι, παιδονευρολόγοι, ψυχολόγοι) και τίθεται μόνο αφού το παιδί έχει εξεταστεί λεπτομερώς (Simms, 2017).

Η παρακολούθηση, ο έλεγχος, η αξιολόγηση και η διάγνωση στα παιδιά με ASD όσο το δυνατόν νωρίτερα είναι σημαντική, προκειμένου τα παιδιά να λάβουν τις υπηρεσίες και την υποστήριξη που χρειάζονται για να αξιοποιήσουν πλήρως τις δυνατότητές τους (Hyman, 2020).

3β. Διαγνωστικά κριτήρια των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού με DMS-5

Σύμφωνα με το DSM ή «Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών», το 25% των διαταραχών αφορά συγκεκριμένα τα παιδιά και εμπίπτουν στην ενότητα «Διαταραχές που διαγιγνώσκονται συνήθως για πρώτη φορά στην νηπιακή ηλικία, στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία». Ο αυτισμός και οι σχετικές διαταραχές έχουν συμπεριληφθεί συγκεκριμένα σε διαφορετικές εκδόσεις του DSM από το 1980 (Hyman, 2020). Η τελευταία έκδοση του DSM, το DSM-5, έχει σημαντικές αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια για το φάσμα του αυτισμού και τις σχετικές διαταραχές. Η κατηγορία Διαταραχής Διάχυτης Ανάπτυξης δεν εμφανίζεται πλέον στο DSM-5 και η αυτιστική διαταραχή, το σύνδρομο Asperger και το PDD-NOS έχουν πλέον συνδυαστεί σε μία κατηγορία, που ονομάζεται διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Autism Spectrum Disorder - ASD) (Lord, 2012).

Για να διαγνωστούν οι ASD, ένα άτομο πρέπει να πληροί και τα τρία από τα ακόλουθα κριτήρια του DSM-5 (Lord, 2012):

1. Δυσκολίες στην κοινωνική και συναισθηματική κατάσταση του παιδιού.
2. Δυσκολίες στη μη λεκτική επικοινωνία, και στην κατανόηση της χρήσης της μη λεκτικής επικοινωνίας.

3. Ελλείμματα στην ανάπτυξη και διατήρηση σχέσεων με άλλα άτομα (εκτός από τους γονείς):

Τα κριτήρια στο DSM-5 περιλαμβάνουν επίσης την παρουσία, τουλάχιστον 2 από τις ακόλουθες 4 περιορισμένες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες (Hyman, 2020):

1. Στερεοτυπική ομιλία, επαναλαμβανόμενες κινήσεις, ηχολαλία.
2. Άκαμπτη συμμόρφωση με καθημερινές συνήθειες, τελετουργικά μοτίβα λεκτικών ή μη λεκτικών συμπεριφορών και ακραία αντίσταση στην αλλαγή.
3. Ισχυρή προσκόλληση σε ασυνήθιστα αντικείμενα ή εμμονές με συγκεκριμένα ενδιαφέροντα.
4. Αυξημένη ή μειωμένη αντιδραστικότητα στην αισθητηριακή είσοδο ή ασυνήθιστο ενδιαφέρον για αισθητηριακές πτυχές του περιβάλλοντος.

Το νέο DSM-5 έχει, επίσης, προσθέσει βαθμολογίες σοβαρότητας. Τα 3 επίπεδα σοβαρότητας περιλαμβάνουν (American Psychiatric Association, 2013):

Επίπεδο 1. «ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ»: Αυτά τα άτομα μπορεί να έχουν κάποια δυσκολία αλλαγής από τα σταθερά τους ενδιαφέροντα.

Επίπεδο 2. «ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ»: Τα άτομα με αυτό το επίπεδο σοβαρότητας εμφανίζουν σημαντικές καθυστερήσεις στην προφορική και μη λεκτική επικοινωνία.

Επίπεδο 3. «ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΗ ΠΟΛΥ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ»: Αυτό το επίπεδο σοβαρότητας περιλαμβάνει άτομα με ASD με σοβαρά καθημερινά λειτουργικά προβλήματα

3γ.Αξιολόγηση

Τα αποτελέσματα μιας διαδικασίας αξιολόγησης δεν είναι διαγνωστικά, αλλά βοηθούν τους υγειονομικούς να αναγνωρίζουν τα παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο για διάγνωση ASD και απαιτούν πρόσθετη αξιολόγηση. Γενικά χρησιμοποιούνται εργαλεία αναπτυξιακού ελέγχου σε ηλικίες 9, 18 και 30 μηνών (Pinto-Martin, 2008).

Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται είναι επίσημα ερωτηματολόγια ή λίστες ελέγχου που βασίζονται σε έρευνα που θέτει ερωτήσεις σχετικά με την ανάπτυξη της ομιλίας, της κίνησης, της σκέψης, της συμπεριφοράς και των συναισθημάτων. Ο αναπτυξιακός έλεγχος μπορεί να γίνει από γιατρό ή νοσηλεύτη, αλλά και από άλλους επαγγελματίες της κοινότητας ή του σχολείου (Lipkin & Macias, 2020).

3δ. Διαφοροδιάγνωση

Θρισμένοι παράγοντες κινδύνου για εσφαλμένη διάγνωση των ASD αναφέρονται παρακάτω (Blumberg, 2016):

- Παιδιά που έχουν διαγνωστεί με PDD-NOS ή ήπια μορφή ASD που μπορεί να είναι πιο δύσκολο να διακριθούν από άλλες μορφές αναπτυξιακής καθυστέρησης.
- Παιδιά που είχαν διαγνωστεί με ASD των οποίων οι γονείς δεν είχαν καμία ανησυχία για τη μη φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού τους.

Αρχική διάγνωση των ASD γίνεται από γενικούς υγειονομικούς (π.χ. παιδίατροι, οικογενειακούς γιατρούς κ.λπ.), παρόχους ψυχικής υγείας και σχολεία και όχι ειδικούς σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές παιδών π.χ. αναπτυξιολόγους, παιδοψυχιάτρους ή παιδονευρολόγους.

3ε. Πρόγνωση

Τα παιδιά με μη θετικά αποτελέσματα της θεραπείας τείνουν, επίσης, να είναι αυτά που είχαν μέτριες έως σοβαρές μορφές ASD, ενώ τα παιδιά που φαίνεται να έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία είναι αυτά με ήπιες μορφές ASD (Blumberg, 2016).

4.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

Οι μεμονωμένες εντατικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των συμπεριφορικών, εκπαιδευτικών και ψυχολογικών, είναι οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες των ASD. Η έναρξη της θεραπείας νωρίς κατά τη βρεφική ηλικία αυξάνει την πιθανότητα ενός ευνοϊκού αποτελέσματος. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συνιστά την παραπομπή για εξειδικευμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μόλις εμφανιστούν τα συμπτώματα των ASD (Hyman, 2020).

Τα πιθανά οφέλη από τη φαρμακοθεραπεία πρέπει να εξισορροπούνται έναντι των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά περίπτωση. Συγκεκριμένα, η βενλαφαξίνη μπορεί να αυξήσει την επιθετικότητα σε ορισμένους εφήβους με ASD (Marshall, 2003).

4α.Ψυχο-κοινωνική υποστήριξη

Πολλές διαφορετικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις έχουν αναπτυχθεί με στόχο τα βασικά και τα συναφή συμπτώματα των ASD. Η ανάλυση εφαρμοσμένης συμπεριφοράς (Applied behavior analysis - ABA) είναι μια θεραπεία βασισμένη στις θεωρίες της μάθησης και της λειτουργικής προσαρμογής.

Μια άλλη πολλά υποσχόμενη παρέμβαση είναι η Θεραπεία Κεντρικής Απόκρισης (Pivotal Response Treatment - PRT), η οποία περιλαμβάνει μια συμπεριφορική μέθοδο που στοχεύει σε συγκεκριμένες δεξιότητες (Ingersoll & Schreibman, 2006).

Άλλες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν πρώιμες παρεμβάσεις με τη μεσολάβηση των γονέων (διδάσκοντας τις παρεμβάσεις που μπορούν οι γονείς στη συνέχεια να εφαρμόσουν στο σπίτι) και παρεμβάσεις κοινωνικών δεξιοτήτων (Wetherby, 2014).

4β.Ειδική εκπαίδευση

Η ειδική εκπαίδευση είναι κεντρική για τη θεραπεία των ASD και οι γονείς - κηδεμόνες θα πρέπει να ακολουθούν την εντατική ατομική ειδική εκπαίδευση από έναν ειδικό εκπαιδευτικό, γνώστη των ASD.

4γ.Ομιλία, Συμπεριφορική, Επαγγελματική και Φυσική Θεραπεία

Θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση παιδιών με ASD, περιλαμβάνουν τις υποβοηθούμενη επικοινωνία, εκπαίδευση ακουστικής ενοποίησης, και τη θεραπεία αισθητηριακής ολοκλήρωσης (Ganz, 2012, Antshel, 2011).

4δ.Διατροφή

Νέα δεδομένα διαθέσιμων θεραπειών για τη βελτίωση των βασικών και συναφών συμπτωμάτων των ASD οδηγούν πολλές οικογένειες να ακολουθούν διατροφικές προσεγγίσεις ως μέρος της θεραπείας (Hanson, 2007; Harrington, 2009; Winburn, 2014; Owen-Smith, 2015). Ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά και σαφή ερευνητικά δεδομένα για τη χρησιμότητα αυτής της θεραπείας (Sathe, 2017). Δημοφιλείς είναι οι δίαιτες αποκλεισμού της καζεΐνης και γλουτένης (Pusponogoro, 2015). Μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει διαφορές ως προς την επάρκεια θρεπτικών συστατικών σε παιδιά με και χωρίς ASD και πιθανές συσχετίσεις με τα συμπτώματα των ASD, καθώς και τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων βιταμινών. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν διφορούμενα και δεν υποστηρίζεται η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής για παιδιά με ASD (Adams, 2011; Saad, 2016; Liu, 2016, Sathe 2017).

4ε.Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακοθεραπεία των ASD που χρησιμοποιείται ευρέως περιλαμβάνει μόνο δύο φάρμακα από τη θεραπευτική κατηγορία των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων, τη ρισπεριδόνη και την αριπιπραζόλη για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των ASD (Mc Pheeters, 2011).

Η αρχική επιλογή της φαρμακευτικής θεραπείας είναι συχνά η ρισπεριδόνη. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη μεγαλύτερη διαθεσιμότητά της ως γενόσημου φαρμάκου παρά το γεγονός πως συσχετίζεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την

αριπιπραζόλη (Hoekstra, 2010). Μια μετα-ανάλυση εξέτασε την αποτελεσματικότητα και τις δευτερογενείς επιδράσεις σε παιδιά με διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού ή διανοητική αναπηρία λαμβάνοντας ρισπεριδόνη ή αριπιπραζόλη και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια, αλλά τα μεταβολικά συμβάντα δεν μπορούσαν να συγκριθούν επαρκώς (Cohenetal, 2013).

Οι D’Alo και συν βρήκαν πως τα αντιψυχωσικά φάρμακα σε παιδιά και εφήβους με ASD είναι σε σημαντικό βαθμό πιο αποτελεσματικά από το placebo στο να ελαττώνουν τις στερεοτυπίες, την υπερκινητικότητα, τις εμμονές και την ευερεθιστότητα και στο να βελτιώνουν την κοινωνική επικοινωνία και τη γενική λειτουργικότητα (D’Alo 2021). Ωστόσο οι συγγραφείς ανέφεραν πως αν και οι ασθενείς έχουν καλύτερη συμμόρφωση στα αντιψυχωσικά, εντούτοις αναφέρουν περισσότερες παρενέργειες.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Σκοπός μελέτης:

Η αιτιολογία των διαταραχών του αυτιστικού φάσματος δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Ωστόσο, το επιστημονικό ενδιαφέρον εστιάζεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ενώ μέχρι πρόσφατα οι γενετικοί ήταν οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου, πολλά δεδομένα υποστηρίζουν πλέον τη σημαντική εμπλοκή του περιβάλλοντος. Αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου έχουν συζητηθεί σχετικά με τις ASDs, περιλαμβανομένων της προχωρημένης ηλικίας των γονέων, των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, της διατροφής, των μολύνσεων, λοιμώξεων και των ασθενειών της μητέρας, των χημικών του περιβάλλοντος, καθώς και κάποιων άλλων καταστάσεων, οι οποίες θα συζητηθούν παρακάτω (Gialloreti, 2019).

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει λεπτομερώς όλους τους πιθανούς περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου στη διεθνή βιβλιογραφία.. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η αξιολόγηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας ως προς την πιθανή εμπλοκή διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων στην εκδήλωση ASD, οι οποίοι επιδρούν κατά το χρονικό διάστημα από τη σύλληψη μέχρι την πρώιμη βρεφική ηλικία.

2.Μεθοδολογία:

Για την παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης MEDLINE, ERIC και Google Scholar για την αναζήτηση πρωτότυπων μελετών καθώς και ανασκοπήσεων που είχαν ως αντικείμενο την αναζήτηση περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου για τη μελλοντική εκδήλωση ASD. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν βασισμένοι σε δυο μεγάλες κατηγορίες: (1) ASD καθώς και οι υποδιαίρεσεις του, όπως pervasive development disorder not otherwise specified (PDD-NOS), αυτισμός και σύνδρομο Asperger; και (2) περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, μητρική κατάσταση πριν, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα που ήταν γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα και είχαν δημοσιευθεί μεταξύ 1^{ης} Ιανουαρίου 2010 και 12^{ης} Μαΐου 2022. Τα άρθρα

κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τη χρονική περίοδο που επέδρασαν οι παράγοντες κινδύνου, κατά την εγκυμοσύνη, τον τοκετό και τη νεογνική περίοδο. Συμπεριελήφθησαν 411 άρθρα. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει κυρίως σε πρωτότυπες μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις.

3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Τον Οκτώβριο του 2018, διεθνείς εμπειρογνώμονες που μελετούν το αυτιστικό φάσμα, συνεδρίασαν στη Ρώμη για να συζητήσουν τον ενδεχόμενο παθογόνο ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις τους με το γενετικό υπόβαθρο, εστιάζοντας σε τρία βιολογικά συναφή παράθυρα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου: την περίοδο της σύλληψης, την προγεννητική περίοδο και την πρόωρη μεταγεννητική περίοδο (Gialloreti, 2019).

3α. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΤΗΣ ΣΥΛΛΗΨΗΣ

3.α.α. Προχωρημένη ηλικία γονέων: Η συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης ηλικίας των γονέων κατά τη σύλληψη και της εμφάνισης των νευροψυχιατρικών διαταραχών των απογόνων είναι καλά τεκμηριωμένες στις μέρες μας (Janecka, 2017; Merikangas, 2017). Η προχωρημένη μητρική και πατρική ηλικία κατά τη στιγμή της σύλληψης (≥ 35 ετών) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ASD (Geier, 2016; Modabbernia, 2017). Μια μετα-ανάλυση που έγινε το 2017 και συμπεριέλαβε 27 μελέτες βρήκε πως μια αύξηση της μητρικής και πατρικής ηλικίας κατά 10 χρόνια (όπως από τα 25 στην ηλικία των 35 ετών) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτισμού κατά 18% και 21%, αντίστοιχα (Wu 2017). Τα επιστημονικά δεδομένα επιβεβαιώνουν επίσης την επίπτωση της ηλικίας των γονέων, η οποία είναι υψηλότερη, όταν και οι δύο γονείς βρίσκονται στο μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος και αυξάνεται με τις αυξανόμενες διαφορές στις ηλικίες των γονέων (Sandin, 2016). Μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων ποσοστών de novo μεταλλάξεων σε πατέρες μεγάλης ηλικίας και του αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ASD (Flatscher-Bader, 2011; Kong, 2012).

Ωστόσο μια μελέτη, που διερεύνησε τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτισμού σε οικογένειες με αυξημένο κίνδυνο αυτισμού (κίνδυνος εκδήλωσης στο δεύτερο παιδί, με ταυτόχρονη ύπαρξη ενός παιδιού με αυτισμό), διαπίστωσε πως τα παιδιά που είχαν νεότερο πατέρα είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτισμού (Lyal 2020). Οι συγγραφείς αναφέρουν πως η συσχέτιση μεταξύ ηλικίας γονέων και κινδύνου αυτισμού στα παιδιά μπορεί να διαφέρει σε οικογένειες υψηλού κινδύνου, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ειδική μνεία πρέπει να γίνει και στην επίδραση του ηλικιακού χάσματος μεταξύ των γονέων και του κινδύνου αυτισμού. Υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία. Σε μια μελέτη από τη Μαλαισία διαπιστώθηκε πως η μεγαλύτερη διαφορά ηλικίας μεταξύ των γονέων αποτελούσε παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης αυτισμού, άσχετα από τη χρονολογική ηλικία των γονέων (Galvan 2020). Παρόμοια ευρήματα ανέφεραν και οι Sadin και συν, οι οποίοι βρήκαν αυξημένο κίνδυνο αυτισμού σε παιδιά με γονείς που είχαν διαφορά ηλικίας μεγαλύτερη των δέκα χρόνων (Sadin 2016). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα (Croen 2007).

3.α.β.Χρήση ορμονικής θεραπείας και / ή μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής:

Οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technologies - ART) αντιπροσωπεύουν στις ημέρες μας το 1-3% όλων των γεννήσεων στο δυτικό κόσμο (Calhaz-Jorge, 2017). Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση των ART μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ASD στους απογόνους (Liu, 2017). Σε μια προηγούμενη μελέτη ελέγχου που διενεργήθηκε στο Ισραήλ (Zachor, 2011), υψηλότερος επιπολασμός των IVF και ICSI (10,7%), ακόμη και σε νεαρές μητέρες (<29 ετών), αναφέρθηκε σε παιδιά με ASD.

Ωστόσο μια άλλη μετα-ανάλυση διαπίστωσε πως η χρήση των ART γενικά δε σχετίζεται με αυτισμό, αλλά με εγκεφαλική παράλυση (Djuwantono 2020). Στην ίδια μελέτη οι συγγραφείς βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της ICSI τεχνικής και του κινδύνου αυτισμού, η οποία αποδόθηκε σε γενετικούς παράγοντες, αλλά δε διαπίστωσαν διαφορά στην εκδήλωση νευροαναπτυξιακών διαταραχών μεταξύ της τεχνικής χρήσης κατεψυγμένου ή φρέσκου εμβρύου. Οι Lung και συν επίσης δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ART και κινδύνου αυτισμού (Lung 2018).

3.α.γ. Διατροφή: Η διατροφική κατάσταση της μητέρας και ο δείκτης μάζας σώματος πριν από την κύηση έχουν θεωρηθεί ως παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου μέσω της περίσσειας ή του ελλείμματος των μικροθρεπτικών συστατικών και των αυξητικών παραγόντων, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη νευροαναπτυξιακή έκβαση των απογόνων (Getz, 2016). Επομένως η μητρική παχυσαρκία αλλά και ο υποσιτισμός της μητέρας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ASD (Andersen, 2018).

Οι Schmidt και συνεργάτες (2017) έδειξαν συσχετισμό μεταξύ μειωμένης πρόσληψης φυλλικού οξέος πριν από την σύλληψη καθώς και ανεπάρκειας σιδήρου και κινδύνου εμφάνισης ASD στα νεογνά. Έχει διαπιστωθεί σημαντικά υψηλότερος ρυθμός εμφάνισης ASD σε παιδιά που δεν εκτέθηκαν στο φυλλικό οξύ, σε σύγκριση με τα παιδιά των μητέρων που είχαν επάρκεια. Αντιστρόφως, ορισμένα αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν από άλλες μελέτες που σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο για ASD και νευρογνωσιακές διαταραχές σε παιδιά μητέρων που χρησιμοποίησαν συμπληρώματα διατροφής με συνθετικό φυλλικό οξύ (Wiens & De Soto, 2017; Raghavan, 2018). Μια πιθανή εξήγηση αυτών των διαφορετικών αποτελεσμάτων μπορεί να σχετίζεται με τη διαφορετική σύνθεση μεταξύ του φυλλικού οξέος που χρησιμοποιείται στα συμπληρώματα και του φυσικού φυλλικού οξέος, που περιέχεται στα τρόφιμα (Giroto, 2013; Barua, 2014).

Η έλλειψη σιδήρου έχει συνδεθεί με νευροαναπτυξιακές διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Μια πρόσφατη μελέτη από την Κίνα αποκάλυψε πώς η μη ισορροπημένη διαίτα της μητέρας πριν από τη σύλληψη και ιδιαίτερα η μη επαρκής λήψη λαχανικών και κρέατος σχετίζεται με την εκδήλωση ASD (Li 2018). Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στη μητέρα κατά την κύηση έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτισμού στο παιδί (Vinkhuyzen 2016), ενώ μελέτες έχουν βρει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D σε παιδιά με ASD σε σύγκριση με φυσιολογικά (Cannell 2017). Είναι επομένως αναγκαίο τόσο η μητέρα κατά την κύηση όσο και το παιδί να λαμβάνουν συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη D.

3.β. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

3.β.α. Περιβαλλοντικοί, παράγοντες: Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι πιθανώς ο χημικός παράγοντας κινδύνου με τις ισχυρότερες ενδείξεις για κίνδυνο εμφάνισης ASD, ειδικά όταν το έμβρυο εκτίθεται στο τρίτο τρίμηνο (Weisskopf, 2015; Lam, 2016). Πολλαπλές μεταβλητές, όπως ο βαθμός έκθεσης, ο τύπος της ρύπανσης και ο χρόνος της έκθεσης, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ASD (Volk, 2011; Becerra, 2013; Gong, 2017).

Μια μελέτη διαπίστωσε πώς τα παιδιά γυναικών που ζούσαν κοντά σε μεγάλους αυτοκινητόδρομους ή σε μέρη με μόλυνση από την κίνηση των αυτοκινήτων κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου κύησης, είχαν διπλάσια πιθανότητα να εκδηλώσουν αυτισμό (Volk 2011). Ειδικά τα παιδιά με μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που λέγεται MET έχουν αυξημένο κίνδυνο αυτισμού μετά από έκθεση σε μολυσμένη ατμόσφαιρα (Volk 2014). Άλλες μελέτες έχουν επίσης καταδείξει τη συσχέτιση μεταξύ διαβίωσης της μητέρας κατά την προ-γεννητική, περιγεννητική περίοδο και πρώιμη παιδική ηλικία σε περιοχές με αυξημένο διοξείδιο του αζώτου, αιωρούμενα σωματίδια μικρότερα των 2.5 μm (particulate matter) και μονοξειδίου του αζώτου και εκδήλωσης αυτισμού στα παιδιά τους (Ng 2017). Δεν βρέθηκαν παρόμοιες συσχετίσεις για την έκθεση στο όζον και σε αιωρούμενα σωματίδια διαμέτρου μεγαλύτερης των 10 μm. Πρόσφατα, σε μια καναδική πληθυσμιακή μελέτη, παρατηρήθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο νιτρικό οξείδιο και ASD. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των ASDs και έκθεσης σε σωματιδιακές ύλες με διάμετρο <2.5 μm ή διοξείδιο του αζώτου (Pagalan, 2019).

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι παρά τις θετικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν σε πολλές χώρες όπως οι ΗΠΑ, ο Καναδάς, η Ταϊβάν και το Ισραήλ, υπάρχουν και ευρωπαϊκές μελέτες, στις οποίες δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε ατμοσφαιρική ρύπανση και εκδήλωσης ASD (Guxens, 2016; Gong, 2017; Raz, 2018).

3.β.β. Φυτοφάρμακα: Εκτός από την ατμοσφαιρική ρύπανση, περιβαλλοντικοί χημικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν νευροτοξικότητα αλλά, επίσης να επιδράσουν δυσμενώς στο ανοσοποιητικό σύστημα, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και στη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα φυτοφάρμακα

σε διαφορετικούς χρόνους έκθεσης (Rossignol, 2014). Η έκθεση στα οργανοχλωριούχα φυτοφάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ASD στους απογόνους (Roberts&English, 2013). Επιπλέον, μελέτες που εξέτασαν τον κίνδυνο ASD σε σχέση με τα προγεννητικά επίπεδα των πολυχλωριωμένων διφαινυλίων (poly-chlorinated biphenyls - PCBs), ανέφεραν συσχέτιση με τα συγκεκριμένα PCBs (Cheslack-Postava, 2013; Braun, 2014; Lyall, 2017). Η έκθεση στις οργανοφωσφορικές ουσίες κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτιστικών συμπτωμάτων στους απογόνους ηλικίας 2-3 ετών (Eskenazi, 2007). Συγκεκριμένα, η έκθεση στα οργανοφωσφορικά στοιχεία κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέεται με 60% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ASD των απογόνων (Shelton, 2007).

3.β.γ. Έκθεση σε βαρέα μέταλλα: Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της έκθεσης σε βαρέα μέταλλα και ειδικά στον υδράργυρο. Διάφοροι βιο-δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των μετάλλων σε διάφορα βιολογικά υλικά, όπως ούρα, τρίχες μαλλιών αλλά και στην αδαμαντίνη ουσία των δοντιών που ξεκινά να σχηματίζεται προγεννητικά και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι και ένα έτος μετά τη γέννηση (Woods 1993).

Η συσχέτιση μεταξύ υδραργύρου και αυτισμού έχει προκαλέσει ενδιαφέρον και έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες, στις οποίες ως δείκτες έκθεσης στον υδράργυρο χρησιμοποιήθηκαν τρίχες, αίμα, ούρα, δόντια και νύχια. Επίσης μελέτες που προσδιόρισαν τις πορφυρίνες στα ούρα έδειξαν πως τα αυξημένα επίπεδά τους σε άτομα με αυτισμό σχετίζονται με παρατεταμένη έκθεση στον υδράργυρο (Nataf 2006). Πολύ λίγες μελέτες εξέτασαν την έκθεση στον υδράργυρο από πηγές όπως τα εμβόλια με θιμεροσάλη και η διαμονή σε βιομηχανικές περιοχές ή μονάδες παραγωγής ενέργειας (Palmer 2009). Οι μελέτες αυτές έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της διαμονής σε περιοχές με αυξημένα επίπεδα υδραργύρου και εκδήλωσης αυτισμού. Άλλες μελέτες εξέτασαν την έκθεση του παιδιού στον υδράργυρο από τα μητρικά σφραγίσματα με υδράργυρο και την κατανάλωση θαλασσινών, χωρίς ωστόσο να έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα (Geier 2009, Rahbar 2013). Άλλες μελέτες εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε άλλα βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, το κάδμιο, το αλουμίνιο

και το αρσενικό και των ASD, μετρώντας επίπεδα κυρίως σε δείγματα τριχών (Ng 2017). Τα αποτελέσματα ήταν διφορούμενα και οι περισσότερες μελέτες δε βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των βαρέων μετάλλων και των ASD. Καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν εξέτασε πιθανές πηγές έκθεσης.

3.β.δ. Φθαλικές ενώσεις: Οι φθαλικές ενώσεις είναι μια κατηγορία χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πλαστικοποιητές, διαλύτες και λιπαντικά και ως επικαλύψεις στα φαρμακευτικά προϊόντα και τα συμπληρώματα διατροφής. Οι Braun και συνεργάτες, (2014), έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ ASD και προγεννητικής έκθεσης σε φθαλικές ενώσεις (τρίτο τρίμηνο).

3.β.ε. Φάρμακα: Η συσχέτιση μεταξύ ASD και προγεννητικής έκθεσης στα φάρμακα είναι όλο και περισσότερο υπό μελέτη, ειδικά σε ότι αφορά στα αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Gidayya, 2014). Μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, το βαλπροϊκό οξύ έχει ισχυρότερη σχέση με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όσον αφορά τις γνωστικές αναπηρίες, την αναπτυξιακή καθυστέρηση και τις ASD (Rouillet, 2013). Μία μεγάλη προοπτική μελέτη έδειξε πώς η προγεννητική έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ σχετιζόταν με αύξηση του απόλυτου κινδύνου ASD κατά 4.42% σε μια περίοδο 14 ετών (Christensen 2013). Άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η οξκαρβαζεπίνη και η λαμοτριγίνη (μόνη ή σε συνδυασμό με βαλπροϊκό οξύ) έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ASD στους απογόνους (Veroniki, 2017).

Ευρήματα έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε αντικαταθλιπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της κύησης και των ASD (Andrade, 2017). Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στη χορήγηση των selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Brown 2017). Μερικές μελέτες έχουν βρει αυξημένο κίνδυνο ASD με τη χρήση κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης SSRIs (Kaplan 2017, Hagberg 2018), ενώ μια άλλη με τη χρήση κατά το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο (Morales 2018). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε πώς άσχετα με τη χρήση SSRI κατά το πρώτο τρίμηνο, επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί και στο δεύτερο (Halvorsen 2019). Ωστόσο υπάρχει διχογνωμία για τη συσχέτιση μεταξύ SSRIs και ASD και καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει λάβει υπόψη άλλους συγχυτικούς παράγοντες (Kapra 2020). Περισσότερες μελέτες χρειάζονται που να εστιάζουν στη σχέση μεταξύ του μεταβολισμού της σεροτονίνης και ASD για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων (Sujan 2019).

Ορισμένες μελέτες πρότειναν, επίσης, μια πιθανή σχέση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών προγεννητικά και των ASDs (Atladottir, 2012), αλλά υπάρχουν μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό και αποτελέσματα, οι οποίες δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Από μελέτες σε ποντίκια διαπιστώθηκε πως η έκθεση σε αντιβιοτικά σε χαμηλή δόση στο τέλος της κύησης και στην πρώιμη μεταγεννητική ζωή επάγει διαταραγμένες κοινωνικές συμπεριφορές και επιθετικότητα, που σχετίζονται με αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα (Leclercq, 2017). Τα αποτελέσματα αυτά επαληθεύτηκαν σε μια μελέτη σε ανθρώπους, η οποία έδειξε πως η έκθεση προγεννητικά σε αντιβιοτικά αυξάνει τον κίνδυνο ASD κατά 10% στα παιδιά των οποίων η μητέρα έλαβε αντιβιοτικά σε σχέση με αυτά που δεν έλαβε (Hamad 2019). Η συσχέτιση αυτή παρατηρήθηκε σε αστικές περιοχές, ιδιαίτερα μετά από έκθεση σε πενικιλίνες και άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Ειδικά ο κίνδυνος ήταν πιο αυξημένος σε έκθεση στο αντιβιοτικό για περισσότερες από δυο εβδομάδες, ή σε γυναίκες που έλαβαν 3 ή περισσότερες φορές αντιβιοτικά. Ωστόσο οι συγγραφείς ανέφεραν πως η διαφορά αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε παράγοντες συγχυτικούς που δεν ελήφθησαν υπόψιν. Επίσης σε μια άλλη αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 100.000 παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ των ετών 1990-2016 δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της λήψης μακρολίδης ή πενικιλίνης μεταξύ της τέταρτης εβδομάδας κύησης έως τη γέννηση, και του κινδύνου εκδήλωσης ASD (Fan 2020). Κατά ανάλογο τρόπο σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης αντιβιοτικών προγεννητικά και μεταγεννητικά (πρώιμη παιδική ηλικία) και της μελλοντικής εκδήλωσης αυτισμού/ASD (Lukasik 2019).

3.β.στ. Κατάχρηση ουσιών: Ένας μεγάλος αριθμός μελετών εξέτασε την επίδραση της προγεννητικής έκθεσης σε ουσίες, όπως καπνό και αλκοόλ στην εμφάνιση ASD.

Η σύνδεση μεταξύ κατανάλωσης υψηλών ποσοτήτων αλκοόλ κατά την κύηση και ASD στους απογόνους που εμφανίζουν εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο (fetal alcohol syndrome) είναι καλά τεκμηριωμένη (Mukherjee 2011, Landgren 2010). Από την άλλη πλευρά, η συσχέτιση μεταξύ ήπιας και μέτριας πρόσληψης αλκοόλ κατά την κύηση και ASD δεν έχει αποδειχθεί (Peronne-McGovern 2015, Visser 2013, Eliassen 2010). Μια

πρόσφατη μελέτη δε βρήκε συσχέτιση μεταξύ της βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη και πρόκλησης αυτισμού στο παιδί (Gallagher 2018).

Συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος κατά τη διάρκεια της κύησης και κινδύνου ανάπτυξης αυτισμού προτάθηκε από μελετητές (Larsson, 2009), αλλά σε αυτή την περίπτωση, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με δύο μετα-αναλύσεις σε συνολικά 15 μελέτες, οι οποίες δεν αναφέρουν κάποια συσχέτιση (Rosen, 2015; Tang, 2015, Haglund 2011, Lee 2012). Ωστόσο κάποιες άλλες μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη και υποκατηγοριών αυτισμού, όπως το Asperger σύνδρομο και το PDD-NOS (Visser 2013, Tran 2013, Kalkbrenner 2012). Επίσης η παθητική έκθεση της μητέρας στον καπνό κατά την κύηση σχετίζεται με αυτισμό ή και ASD (Zhang 2010). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης, όπου σε 212 παιδιά με αυτισμό βρέθηκε πως εάν η μητρική γιαγιά καπνίζει κατά την εγκυμοσύνη της, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος αυτισμού στα εγγόνια (Golding 2017). Δε βρέθηκε συσχέτιση με την πατρική γιαγιά

3.β.ζ. Θιμεροσάλη. Η θιμεροσάλη είναι μια χημική ουσία με βάση τον αιθυλ-υδράργυρο, που χρησιμοποιείται ως συντηρητικό σε φάρμακα και εμβόλια. Στο παρελθόν η Rho (D) immunoglobulin (RhoGAM) περιείχε θιμεροσάλη. Με βάση το γεγονός αυτό υπήρχαν ανησυχίες πως η χορήγηση RhoGAM προγεννητικά θα μπορούσε να οδηγήσει στη μελλοντική εκδήλωση ASD μέσω της τοξικής δράσης που έχει στον εγκέφαλο του εμβρύου. Υπήρχαν στη βιβλιογραφία μελέτες που υποστήριζαν τη συσχέτιση αυτή (Geier 2007, Geier 2008), αλλά και άλλες που δε βρήκαν καμία συσχέτιση (Miles 2007, Croen 2008). Πλέον η θιμεροσάλη έχει αφαιρεθεί από τη RhoGAM και δεν υφίσταται λόγος ανησυχίας για τη συγκεκριμένη χημική ουσία.

3.β.η. Διατροφικοί παράγοντες: Η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, που ρυθμίζει τη συμπεριφορά στους απογόνους (Wiens&DeSoto, 2017). Ορισμένα στοιχεία της μητρικής διατροφής κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη D, ο σίδηρος και τα λιπαρά οξέα, σχετίζονται με υψηλότερη ή χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ASD ή αυτιστικών χαρακτηριστικών στους απογόνους (Peretti, 2019). Συγκεκριμένα, οι

χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D και φυλλικού οξέος στον ορό του αίματος της εγκύου, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ASD, ιδίως εάν αυτές οι ανεπάρκειες παρουσιάζονται κατά την περίοδο του δεύτερου τριμήνου της κύησης (Suren, 2013; Vinkhuysen, 2016). Επιπλέον, υψηλά διατροφικά επίπεδα μεθανόλης και ασπαρτάμης (Walton&Monte, 2015), ανεπαρκής κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ASD και άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Sullivan, 2014).

3.β.θ. Προγεννητικές λοιμώξεις και μητρική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος: Η έκθεση σε λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ASD ή άλλων διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στους απογόνους. Η ενεργοποίηση της μητρικής ανοσοαπόκρισης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών. Ειδικότερα, η έκθεση σε προγεννητικές λοιμώξεις, όπως η γρίπη, η ερυθρά, η ιλαρά, ο ιός απλού έρπητα και οι βακτηριακές λοιμώξεις, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διπολικής διαταραχής και σχιζοφρένειας στους απογόνους (Parboosing, 2013). Πιο πρόσφατα, περιγράφηκε πιθανή σχέση μεταξύ κινδύνου για εμφάνιση αυτισμού και μητρικής λοίμωξης ή φλεγμονής κατά τη διάρκεια της κύησης, ανάλογα με τον χρόνο της έκθεσης, τον τύπο του μολυσματικού παράγοντα και την ένταση της μητρικής ανοσοαπόκρισης. Ειδικότερα, οι ιογενείς λοιμώξεις στο πρώτο τρίμηνο, φαίνεται να συνδέονται με κίνδυνο για ASD, όπως και οι βακτηριακές λοιμώξεις στο δεύτερο τρίμηνο, και η γρίπη και τα εμπύρετα επεισόδια καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, αλλά κυρίως στο τρίτο τρίμηνο (Zerbo, 2013; Brucato, 2017). Μια αναδρομική μελέτη έδειξε συσχέτιση μεταξύ πυρετού κατά τη διάρκεια της κύησης και αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση ASD. Έδειξε, επίσης, ότι ο κίνδυνος αυτός μετριάστηκε μόνο στις μητέρες που πήραν αντιπυρετικά φάρμακα για να ελέγξουν τον πυρετό τους, αλλά όχι σε εκείνες τις μητέρες που δεν έκαναν χρήση αντιπυρετικών (Zerbo, 2013). Μια προοπτική μελέτη στη Νορβηγία βρήκε αυξημένο κίνδυνο για ASD μετά από εμπύρετο επεισόδιο της εγκύου (Brucato, 2017).

3.β.ι. Ατομικοί παράγοντες και παθήσεις της μητέρας: Η μητρική παχυσαρκία (Gardner, 2015), η υπέρταση (Guinchat, 2012; Mamidala, 2013) και το σύνδρομο των

πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) (Kosidou, 2015), σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης ASD. Συγκεκριμένα, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και η προγεννητική έκθεση στα ανδρογόνα, οδηγούν στην ανάπτυξη νευροψυχιατρικών διαταραχών, και ιδιαίτερα σε διαταραχή έλλειψης προσοχής και υπερκινητικότητα και στις ASD (Cesta, 2020). Ο αυξημένος κίνδυνος για ASD, που συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη κύησης, μπορεί να σχετίζεται με τις επιπλοκές της κύησης και όχι με τις δευτεροπαθείς επιπλοκές της υπεργλυκαιμίας (Lyll, 2012). Τέλος, τα μειωμένα επίπεδα της μελατονίνης της μητέρας έχουν διερευνηθεί ως δυνητικοί παράγοντες στην παθογένεση των ASD (Braam, 2018). Η μελατονίνη είναι μια κρίσιμη ορμόνη για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και προστατεύει από το οξειδωτικό στρες και τους νευροτοξικούς παράγοντες. Η ανεπάρκεια της μελατονίνης ανιχνεύεται συχνά σε παιδιά με ASD στην πολύ πρώιμη περίοδο της ζωής, και έτσι οι πιθανές επιπτώσεις των χαμηλών επιπέδων της μελατονίνης στη μητέρα θεωρήθηκε ως ένας παράγοντας που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στο αυτιστικό φάσμα (Jin, 2018).

3.β.κ. Προεκλαμψία: Η προεκλαμψία έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας σχετικά με την πρόκληση ASD. Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει πως η προεκλαμψία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ASD (Mann 2010, Walker 2015), ενώ άλλες δε βρήκαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Glasson 2004, Larsson 2005). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε πως ο κίνδυνος ASD ήταν αυξημένος κατά 32% στα παιδιά που είχαν εκτεθεί σε προεκλαμψία σε σχέση με αυτά που δεν είχαν (RR = 1.32, 95% CI 1.20–1.45) (Dachew 2018).

3.γ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

3.γ.α. Σειρά γέννησης

Συστηματικές ανασκοπήσεις συμφωνούν πώς τα πρωτότοκα παιδιά είναι πιο πιθανόν να διαγνωσθούν με ASD, σε σχέση με αυτά που γεννιούνται τριτότοκα ή αργότερα (Guinchat 2012, Gardener 2009). Οι Gardner και συν ανέφεραν πως τα πρωτότοκα παιδιά έχουν 61% αυξημένο κίνδυνο αυτισμού σε σχέση με τα τριτότοκα ή και μεταγενέστερα. Αντίστοιχα ευρήματα προέκυψαν και από μελέτες πιο σύγχρονες από διαφορετικές χώρες (Ugur 2019, Galvan2020). Από την άλλη πλευρά υπάρχουν και μελέτες που βρήκαν αρνητική ή καμία συσχέτιση μεταξύ σειράς γέννησης και ASD (Croen 2007, Glasson 2004). Οι Alvares και συν επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα, αλλά διαπίστωσαν επίσης πως τα πρωτότοκα παιδιά οικογενειών χωρίς άλλα παιδιά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ASD σε σχέση με τα πρωτότοκα παιδιά οικογενειών που ακολούθως θα τεκνοποιήσουν (Alvares 2021). Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί πώς υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη συσχέτιση της σειράς γέννησης και του κινδύνου ASD σε σχέση με τον αριθμό των παιδιών στην οικογένεια. Οι περισσότερες μελέτες τείνουν στο συμπέρασμα πως ο κίνδυνος ASD είναι μεγαλύτερος στο πρώτο παιδί σε οικογένειες με μικρό αριθμό παιδιών και στο τέταρτο ή μεταγενέστερο παιδί σε πολύτεκνες οικογένειες (Tsai 1983, Bolton 1997, Turner 2011). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το φαινόμενο του «κανόνα διακοπής-stoppage rule», όπου οι γονείς που έχουν το πρώτο παιδί διαγνωσμένο με αυτισμό, λόγω ανησυχίας μήπως έχουν και τα επόμενα παιδιά παρόμοια κλινική εικόνα, αποφεύγουν την τεκνοποίηση. Ωστόσο νεώτερες μελέτες αμφισβητούν το συγκεκριμένο κανόνα (Kujala-Halkola 2019). Η απόφαση η οικογένεια να κάνει και άλλα παιδιά μετά από τη διάγνωση ASD σε κάποιο εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η βαρύτητα της ASD, τα χαρακτηριστικά της οικογένειας, η στήριξη που λαμβάνει η οικογένεια και ο τρόπος που διαχειρίζεται το άγχος της νόσου.

3.γ.β. Διάστημα μεταξύ γεννήσεων

Δυο μελέτες που έλαβαν χώρα στις Η.Π.Α και τη Νορβηγία βρήκαν πώς το μικρό χρονικό διάστημα μεταξύ της γέννησης δυο παιδιών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτισμού (Cheslack-Postava 2011, Gunnes 2013). Στη μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς από την Καλιφόρνια οι συγγραφείς βρήκαν τριπλάσιο κίνδυνο αυτισμού στα δευτερότοκα παιδιά μετά από χρονικό διάστημα μεταξύ κυήσεων μικρότερο από 12 μήνες σε σύγκριση με χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 36 μηνών (Cheslack-Postava 2011). Οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν και αντίστροφη γραμμική συσχέτιση μεταξύ διαστήματος γεννήσεων και αυτισμού. Παρόμοια και οι συγγραφείς της νορβηγικής μελέτης βρήκαν διπλάσιο κίνδυνο αυτισμού μετά από χρονικό διάστημα μεταξύ κυήσεων μικρότερο των 12 μηνών σε σύγκριση με μεγαλύτερο των 36 μηνών και επιπλέον ανέφεραν καμπυλόγραμμη συσχέτιση μεταξύ διαστήματος μεταξύ των γεννήσεων και αυτισμού για διάστημα μεγαλύτερο ή ίσο των 60 μηνών (Gunnes 2013). Στις δυο αυτές μελέτες εξετάστηκε ο κίνδυνος αυτισμού σε δευτερότοκα παιδιά οικογενειών, όπου το πρώτο παιδί ήταν φυσιολογικό. Μια πιο πρόσφατη μελέτη βρήκε μέτρια αύξηση του κινδύνου αυτισμού τόσο σε χαμηλό όσο και σε αυξημένο χρονικό διάστημα μεταξύ των γεννήσεων (Cheslack-Postava 2014). Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε διπλάσιος κίνδυνος ASD τόσο σε βραχύ (<12) όσο και σε μακρό (>84 μήνες) διάστημα μεταξύ των τοκετών (Durkin 2015).

3.γ.γ. Πολλαπλές γεννήσεις

Οι πολλαπλές γεννήσεις έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο ASD, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση (Gardener 2011), καθώς και μια αναδρομική μελέτη (Williams 2008), αλλά μια άλλη ανάλυση δεν έδειξε παρόμοια συσχέτιση (VanNaardenBraun 2008). Οι Gardener και συν επίσης βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των θερινών γεννήσεων και των ASD, σε αντίθεση με άλλες μελέτες που δε βρήκαν καμία συσχέτιση (Mazumdar 2012, Zerbo 2011, Hebert 2010).

3.γ.δ. Βάρος γέννησης και προωρότητα

Υπάρχει διχογνωμία ως προς την επίδραση του βάρους γέννησης στην μελλοντική πρόκληση αυτισμού στα παιδιά. Δυο συστηματικές ανασκοπήσεις βρήκαν πως το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ASD (Kolevzon 2007, Gardener 2011). Οι Gardener και συν ανέφεραν αναλογία κινδύνου (risk ratio) 1.63 (95% CI: 1.19–2.33). Ωστόσο μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση δεν επιβεβαίωσε τις προηγούμενες μελέτες (Guinchat 2021). Μεταγενέστερες μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και ASD και έθεσαν ως όριο για την αύξηση του κινδύνου τα 2500 g (Losh 2012, Lampi 2012, BenItzchak 2011, Song 2022). Ωστόσο μια πρόσφατη μελέτη από το Ισραήλ που μελέτησε αναδρομικά περίπου 12000 παιδιά με αυτισμό ανέφερε αυξημένο κίνδυνο σε όσα γεννήθηκαν με βάρος μικρότερο των 3000 g ή κάτω από την 20^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο (Talmi 2020). Επομένως, αν και είναι κοινώς αποδεκτό πως το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτισμού, ωστόσο είναι δύσκολο να καθορισθεί συγκεκριμένη τιμή βάρους.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουντον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτισμού σε παιδιά που έχουν γεννηθεί πρόωρα. Οι πρώτες συστηματικές ανασκοπήσεις που κατέδειξαν αυτή τη συσχέτιση ήταν των Rosignol και συν και Kolevzon και συν (Rosignol 2012, Kolevzon 2007). Ως προς το βαθμό προωρότητας υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των μελετών. Μια μελέτη από τη Δανία βρήκε αυξημένο κίνδυνο εφόσον η ηλικία κύησης είναι μικρότερη των 35 εβδομάδων (Vinet 2015), αλλά υπάρχουν και άλλες μελέτες που χρησιμοποιούν ως όριο τις 32 και 37 εβδομάδες (Darcey-Mahoney 2016).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε συσχέτιση μεταξύ μητρικού διαβήτη κύησης και αυξημένου βάρους γέννησης του νεογνού και μελλοντικού κινδύνου αυτισμού (Rowland 2021).

3.γ.ε. Καισαρική τομή

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε περίπου 20.000.000 γεννήσεις βρήκε μια αύξηση του κινδύνου για ASD μετά καισαρική τομή (KT) κατά 33% σε σύγκριση με το φυσιολογικό τοκετό (Zhang 2019). Στην ίδια μελέτη δεν υπήρχε διαφορά στον κίνδυνο ASD μεταξύ των επειγουσών και προγραμματισμένων KT. Επίσης μια δεύτερη μετα-ανάλυση βρήκε αυξημένο κατά 23% κίνδυνο ASD μετά KT σε σύγκριση με τον φυσιολογικό τοκετό (Curran 2015). Οι δυο αυτές μελέτες σε συνδυασμό με προηγούμενες καθιστούν πλέον σαφή τη σχέση μεταξύ KT και ASD (Al-Zalabani 2019, Huberman 2019), αν και υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν αυτή τη συσχέτιση (Hamade 2013, Maramara 2014).

Τα τελευταία χρόνια γίνεται ιδιαίτερη μνεία στη συσχέτιση μεταξύ τύπου αναισθησίας κατά τον τοκετό και κινδύνου για ASD (Chien 2015). Η KT γίνεται είτε με επισκληρίδιο είτε με γενική αναισθησία και η έκθεση του εμβρυικού εγκεφάλου στα αναισθητικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που επηρεάζουν την ανάπτυξή του (Wilder 2009). Η έκθεση των μητέρων στη γενική αναισθησία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για ASD (Small 2001). Οι Yang και συν βρήκαν πως (Yang 2021) η KT σχετίζεται με ASD και ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται η γενική αναισθησία, σε σχέση με την επισκληρίδιο. Τα αγόρια εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ASD σε περίπτωση επείγουσας KT, ενώ τα κορίτσια σε περίπτωση προγραμματισμένης KT. Η παρουσία προηγούμενων αποβολών δεν επηρέαζε τη συσχέτιση αυτή.

3.γ.στ. Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ASD είναι η ισχιακή προβολή, η εμβρυϊκή δυσπραγία και τα χαμηλά Apgar scores (Wang 2017). Οι συγγραφείς

διαπίστωσαν πώς εάν η μητέρα είναι τεταρτοτόκος ή έχει γεννήσει περισσότερα παιδιά, τότε ο κίνδυνος αυτισμού μειώνεται.

Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν επίσης συμπεριλάβει την εμβρυϊκή υποξία (ενδομήτρια στέρση οξυγόνου) ως αιτιολογικό παράγοντα ASD (Kolevzon 2007, Gardener 2011). Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες υποξίας τα χαμηλά Apgar scores, η ΚΤ και η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση. Ωστόσο η συσχέτιση αυτή είναι ασθενής (Burstyn 2011). Επίσης μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε πως τα νεογνά που εκτέθηκαν πριν ή κατά τη γέννηση σε μηκόνιο εμφανίζουν ασθενώς αυξημένο κίνδυνο, σε σχέση με τα νεογνά που δεν εκτέθηκαν (Jenabi 2021).

3.δ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ

Οι Maia και συνεργάτες (2019), αναφέρουν σε μελέτη περίπτωσης, που πραγματοποίησαν στη Βραζιλία, ότι ο ίκτερος των νεογνών, η απουσία κλάματος κατά τη γέννηση και οι νεογνικοί σπασμοί είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ASD. Το νεογνικό ίκτερο αναφέρουν και οι Cordero και συνεργάτες (2020) ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ASD σε βρέφη που έχουν γεννηθεί πρόωρα (μεταξύ 35-37 εβδομάδων κύησης). Επίσης οι Gardener και συν αναφέρουν ότι η αυξημένη χολερυθρίνη αυξάνει κατά 1.87 φορές το μελλοντικό κίνδυνο αυτισμού (95% CI:1.01-3.47) (Gardener 2011).

Ο μητρικός θηλασμός και η συσχέτισή του με την εκδήλωση αυτισμού, έχουν μελετηθεί και υπάρχουν κάποιες έρευνες που βρήκαν ότι ο μη θηλασμός ή η καθυστερημένη έναρξή του αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για αυτισμό και ASD (Al-Farsi 2012, Schultz 2006). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε 58% μείωση στον κίνδυνο ASD σε όσες μητέρες θήλασαν έστω μια φορά και 76% μειωμένο κίνδυνο σε μητέρες με αποκλειστικό θηλασμό (Ghozy 2020). Οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν πως ο θηλασμός για έξι μήνες σχετίζεται με 56% μείωση του κινδύνου και πως η επίδραση αυτή είναι δοσο-εξαρτώμενη. Ο θηλασμός για 12-24 μήνες είχε τη μεγαλύτερη επίπτωση

στη μείωση του κινδύνου για ASD. Ωστόσο μια άλλη μελέτη δε βρήκε καμία συσχέτιση (Baird 2008).

Υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία, ως προς τη συσχέτιση μεταξύ νεογνικών σπασμών και ASD. Μια μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση (Gardener 2011). Ωστόσο μικρότερες μελέτες διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση (Zhang 2012, Saemundsen 2008, Numis 2011).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μελέτες για την αναζήτηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ASD εστιάζουν σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών είναι διφορούμενα και αυτό οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια των μελετών ως προς τη μεθοδολογία, τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, τον ορισμό της έκθεσης και του αποτελέσματος στον παράγοντα κινδύνου, καθώς και στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια .

Η προχωρημένη μητρική ηλικία σχετίζεται με τον κίνδυνο για ASD, όχι μόνο μέσω των συσχετιζόμενων χρωμοσωμικών ή γενετικών τροποποιήσεων, αλλά και λόγω του υψηλότερου επιπολασμού των χρόνιων ασθενειών και ενός λιγότερο ευνοϊκού ενδομήτριου περιβάλλοντος προϊούσης της ηλικίας, που συχνά οδηγεί σε μαιευτικές επιπλοκές, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Modabbernia, 2017). Άλλες θεωρίες που εξηγούν τη συσχέτιση μεταξύ αυτισμού και αυξημένης ηλικίας γονέων είναι κοινωνικοί λόγοι (η καθυστερημένη τεκνοποίηση μπορεί να υποδηλώνει κοινωνικές δυσκολίες και αυτισμό με υψηλή λειτουργικότητα των γονέων) καθώς και κοινωνικο-οικονομικοί (οι μεγαλύτεροι σε ηλικία γονείς είναι πιο εύποροι, οπότε θα αναζητήσουν ιατρική αξιολόγηση των παιδιών τους για αυτισμό πιο συχνά, ακόμη και με ήπια συμπτώματα, σε σχέση με νεαρούς γονείς) (Deweerdt 2020).

Αρκετές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία των ART, όπως η ορμονική διέγερση, η ωοληψία, η γονιμοποίηση in vitro (in vitro fertilization - IVF), η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (intra-cytoplasmic sperm injection - ICSI), η μικροδιαχείριση των γαμετών και η έκθεση στο μέσο καλλιέργειας, θα μπορούσαν να εκθέσουν τους γαμέτες και τα πρώιμα έμβρυα σε περιβαλλοντικό στρες και μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης (lowbirthweight - LBW) (Liu, 2017). Τα παιδιά που έχουν συλληφθεί με ART διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες (Davies, 2012).

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι ART μπορεί να έχουν αντίκτυπο στην αποτύπωση μέσω της μεθυλίωσης του DNA (Lidegaard, 2006). Στην πραγματικότητα, η υποβοηθούμενη σύλληψη και οι ASD μοιράζονται διάφορους παράγοντες κινδύνου. Και στις δύο περιπτώσεις έχουν αναφερθεί ορμονικές διαταραχές, ιδιαίτερα στην ρύθμιση τεστοστερόνης / ανδρογόνων, μαζί με τα ποσοστά προχωρημένης ηλικίας των γονέων, τους πρόωρους τοκετούς και το χαμηλό βάρος γέννησης (Auyeung, 2009; Lung, 2009). Ωστόσο, δεν υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που να στηρίζουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ ICSI και ASD, και η ICSI θα πρέπει να εφαρμόζεται σε περιπτώσεις υπογονιμότητας που οφείλονται σε παράγοντες του άρρενος (Briana 2022).

Η παχυσαρκία της μητέρας έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος και τη χρόνια φλεγμονή του ενδομήτριου περιβάλλοντος που ενισχύει την ανώμαλη ανάπτυξη του εμβρυικού νευρικού συστήματος, με επακόλουθες νευροαναπτυξιακές βλάβες (Bugatto 2010). Από την άλλη, ο μητρικός υποσιτισμός μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες οδηγώντας σε νευρωνική βλάβη μέσω της δυσανάλογης απελευθέρωσης προφλεγμονωδών παραγόντων (Georgieff, 2007).

Η σημασία της επαρκούς πρόσληψης σιδήρου είναι προφανής ήδη πριν από την σύλληψη. Στον εγκέφαλο, ο σίδηρος συμβάλλει στην παραγωγή των νευροδιαβιβαστών, στη μυελίνωση και την ανοσιακή λειτουργία. Η έλλειψη σιδήρου σε αυτή την περίοδο θα μπορούσε να οδηγήσει όχι μόνο σε ελάττωση στη γενική ανάπτυξη των γνώσεων, των κινητικών και γλωσσικών δεξιοτήτων, αλλά και στην έλλειψη του κοινωνικού προσανατολισμού, κάτι που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ASD (Schmidt 2014).

Η μη σωστή διατροφή της μητέρας κατά την κύηση θα μπορούσε να προδιαθέσει σε αυτισμό μέσω της μη επαρκούς λήψης βιταμινών και ιχνοστοιχείων και του αυξημένου κινδύνου μητρικών μεταβολικών παθήσεων, όπως διαβήτης, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο, που είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη νευροανάπτυξη. Η μη επαρκής πρόσληψη ασβεστίου κατά την κύηση αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αυτισμού, και αυτό οφείλεται στο γεγονός πως ο ηλεκτρολύτης αυτός μεταφέρεται από τη μητέρα στο έμβryo και η μη επαρκής πρόσληψη από τη μητέρα μειώνει τα επίπεδα ασβεστίου στο έμβryo, με αποτέλεσμα δυσμενή επίπτωση στην ομαλή νευροανάπτυξή του (Li 2018). Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης δείξει πως η χορήγηση ασβεστίου στην κύηση

μειώνει τα επίπεδα μολύβδου στο αίμα, και ακολούθως την τοξική επίδραση στο έμβρυο (Hernandez-Avila 2003).

Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπτώσεις μέσω της πρόκλησης φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, διαταραχές που παρατηρούνται και σε παιδιά με αυτισμό (Block 2009).

Τα περισσότερα φυτοφάρμακα είναι νευροτοξικά, μπορεί να στοχεύσουν στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Bjorling-Poulsen 2008) και να οδηγήσουν σε οξειδωτικό στρες (Wang, 2016). Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα πυρεθροειδή έχουν συσχετιστεί με τις ASD και τη νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση (Hicks 2017).

Τα αποτελέσματα των ερευνών δεν έχουν οδηγήσει στην εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων για τη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε υδράργυρο και αυτισμού. Μια μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λόγω μεθοδολογικών προβλημάτων, μικρού δείγματος και ανεπαρκούς ελέγχου των πηγών έκθεσης στον υδράργυρο, η συσχέτιση μεταξύ ASD και έκθεσης στο υδράργυρο παραμένει ασαφής (Cobigo 2012). Υπάρχουν επίσης μεθοδολογικά προβλήματα στη χρήση της συγκέντρωσης υδραργύρου στις τρίχες και το αίμα για εκτίμηση της έκθεσης στον υδράργυρο προγεννητικά και περιγεννητικά, λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του υδραργύρου (Ng 2007, Pichichero 2002).

Η επίδραση των αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στην πρόκληση αυτισμού αποτελεί αντικείμενο μακράς έρευνας. Πρόσφατα διατυπώθηκε η άποψη πως η ενδομήτρια έκθεση στο βαλπροϊκό οξύ επηρεάζει ενδεχομένως τη νευρική λειτουργία και τη μετάδοση του νευρωνικού σήματος, μέσω πρόκλησης φλεγμονής των νευρώνων και οξειδωτικού στρες (Taleb 2021). Η έκθεση του εμβρύου στα SSRIs πιστεύεται πως επηρεάζει τη φυσιολογική ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς η σεροτονίνη (5-HT) εκτός από νευροδιαβιβαστής, έχει σημαντικό ρόλο στην κύηση ως νευρικός αυξητικός παράγοντας, επηρεάζοντας τη δομή και λειτουργία του αναπτυσσόμενου εμβρυϊκού εγκεφάλου (Narvoux-Neme 2008, Vitalis 2007). Όλα τα SSRIs μπορούν να διέλθουν τον πλακούντα και αν και ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός, σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που εμφανίζονται

περιγεννητικά, όπως εμβρυική υπολειπόμενη αύξηση, διαταραχές του νευρικού σωλήνα και χαμηλό βάρος γέννησης (ElMarroun 2012, Alwan 2007).

Υπάρχει διχογνωμία ως προς τη συσχέτιση αντιβιοτικών και αυτισμού. Η διχογνωμία οφείλεται σε παράγοντες όπως η δυσκολία διάκρισης μεταξύ της επίδρασης του αντιβιοτικού και της ίδιας της λοίμωξης για την οποία χορηγείται, ο διαφορετικός σχεδιασμός των μελετών, η λήψη απαντήσεων από γονείς που οδηγεί σε σφάλματα ανάκλησης (recall bias), καθώς και το γεγονός πως ενώ η χρήση αντιβιοτικών παραμένει η ίδια στο Δυτικό κόσμο εντούτοις η συχνότητα αυτισμού αυξάνεται και αυτό μπορεί να οφείλεται σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Lyal 2017).

Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και αυτισμού οφείλεται είτε σε μιτοχονδριακές βλάβες που σχετίζονται με αυτισμό ή σε επιγενετικούς παράγοντες και πιο συγκεκριμένα στην επίδραση του καπνίσματος σε συγκεκριμένα γονίδια που θεωρούνται ύποπτα για την εκδήλωση αυτισμού, όπως τα DLGAP2, NRP2, CNTNAP2 (Golding 2017). Τέλος μια άλλη μελέτη αποκάλυψε πως ο κίνδυνος αυτισμού είναι υψηλότερος σε βαρείς καπνίστριες και πιο συγκεκριμένα μητέρες που κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν 1.55 φορές περισσότερες πιθανότητες τα παιδιά τους να εκδηλώσουν αυτισμό (vonEhrenstein 2021).

Η συσχέτιση μεταξύ προγεννητικών λοιμώξεων και αυτισμού μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας (maternal immune activation - MIA) κατά την κύηση, μπορεί να μεταβάλει την έκφραση των φλεγμονωδών μεσολαβητών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και η ανοσολογική ρύθμιση της μητρικής - εμβρυϊκής ανοσίας μπορεί να διαταράξει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη νευρική συνδεσιμότητα, πράγμα που με τη σειρά του μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ψυχική υγεία του απογόνου (Knuesel 2014). Πρόσφατα, τα αυξημένα επίπεδα των μητρικών κυτοκινών και χημειοκινών κατά τη διάρκεια της κύησης έχουν συσχετιστεί με διανοητική αναπηρία και ASD (Jones 2017).

Τα μητρικά αυτοαντισώματα μπορούν να αναγνωρίσουν πρωτεΐνες στον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο (Jones&VandeWater, 2019). Αυτά τα αυτοαντισώματα μπορούν να ανιχνευθούν στο ~ 20% των μητέρων με παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης αυτισμού (Meltzer&VandeWater, 2017; Krakowiak 2017).

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης θεωρείται παράγοντας κινδύνου επειδή επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου και αυξάνει το ποσοστό των επιπλοκών της κύησης (Lyll 2012, Xiang 2015, Chien 2019). Επιπλέον, επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη νοητική ανάπτυξη και προδιαθέτει σε μαθησιακές δυσκολίες και στη διαταραχή έλλειψης προσοχής και υπερκινητικότητας (Ornoy 2001). Αυτές οι δυσμενείς επιδράσεις του σακχαρώδους διαβήτη της μητέρας στην ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορεί να προκύψουν από το αυξημένο εμβρυϊκό οξειδωτικό στρες, καθώς και από τις επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση αρκετών γονιδίων (Lyll 2012, Banik 2017). Ο διαβήτης της κύησης επίσης προδιαθέτει σε αυτισμό μέσω της υπεργλυκαιμίας που επηρεάζει τη νευροανάπτυξη του εμβρύου μέσω της πρόκλησης οξειδωτικού stress ή μεθυλίωσης του DNA (Deth 2008). Επιπλέον οι γυναίκες με διαβήτη της κύησης είναι σε αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία, μακροσωμία εμβρύου, καισαρική τομή και πρόωρο τοκετό, που σχετίζονται με διαταραχή της ομαλής νευροανάπτυξης του εμβρύου και ASD (Schieve 2016).

Η συσχέτιση μεταξύ προωρότητας και αυτισμού μπορεί να αντανακλά τα νευροαναπτυξιακά προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν στην μεταγεννητική περίοδο. Η παθοφυσιολογική διαδικασία που περιορίζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη και οδηγεί σε πρόωρο τοκετό μπορεί να διαταράσσει και την ομαλή νευρολογική ανάπτυξη (Jenabi 2021). Για παράδειγμα η ανεπάρκεια του πλακούντα που οδηγεί σε μειωμένη μεταφορά οξυγόνου και τροφής στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ή η παρουσία φλεγμονής στη μητέρα ή το έμβρυο μπορεί να αποτελούν παράγοντες που βλάπτουν την νευρολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Buchmayer 2009, Movsas 2013, Williams 2013). Ωστόσο η προωρότητα δεν αποτελεί από μόνη της προδιαθεσικό παράγοντα αυτισμού και μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πώς η συνύπαρξή της με μητρικές ψυχιατρικές διαταραχές αυξάνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο αυτισμού (Brumbaugh 2020). Από την άλλη πλευρά η προωρότητα αποτελεί αντανάκλαση άλλων παραγόντων που σχετίζονται με ASD, όπως προεκλαμψία ή μητρικών συμπεριφορών κινδύνου, όπως το

κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών που οδηγούν εκτός από πρόωρη γέννηση και σε χαμηλό βάρος γέννησης και ASD (Jenabi 2019, Ekblad 2010).

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ ΚΤ και ASD, καθώς η ΚΤ επηρεάζει άμεσα και έμμεσα την ομαλή νευροανάπτυξη του εμβρύου και τη γνωσιακή λειτουργία (Polidano 2017). Επίσης η ΚΤ σχετίζεται με επιβλαβείς επιπτώσεις στη υγεία του παιδιού, που συνδέονται με την ομαλή νευροανάπτυξη, όπως διαταραχές στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και αλλαγές στην απάντηση στο stress (Alvina 2020, Galland 2014). Ιδιαίτερα πρέπει να τονιστεί πως η βαρύτητα της σχέσης μεταξύ ΚΤ και ASD ποικίλει λόγω της ετερογένειας των διαφόρων μελετών, καθώς και της ύπαρξης πιθανών συγχυτικών παραγόντων, όπως η ένδειξη για τη διενέργεια ΚΤ, η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού (Polo-Kantola 2014).

Η προεκλαμψία σχετίζεται με αυτισμό λόγω διάφορων παραγόντων, όπως είναι η μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, το οξειδωτικό stress, καθώς και οι επιπλοκές της, όπως πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης και σπασμοί που σχετίζονται με την προεκλαμψία (Dachew 2018)..

Η πρόκληση φλεγμονής ή υποξίας που προκαλεί η έκθεση στο μηκόνιο σχετίζεται με τον αυτισμό (Momen 2014, Hutton 2014). Η υποξία θα μπορούσε να προδιαθέσει σε ASD μέσω της επίδρασής της στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και ειδικά στην πρόκληση καθυστέρησης της ωρίμανσης των GABAμινεργικών νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και συνακόλουθης απορρύθμισης της φυσιολογικής λειτουργίας των νευρώνων (Zhao 2022). Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει πως τα παιδιά με ASD έχουν διαταραχή στην αύξηση των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Courchesne 2011).

Η συσχέτιση μεταξύ σειράς γέννησης και αυτισμού πιθανώς να μπορεί να ερμηνευτεί μέσω της υπόθεσης που υποστηρίζει ότι τα πρωτότοκα παιδιά εκτίθενται περισσότερο στο stress της διόδου από το γεννητικό σωλήνα, και είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν

ασφυξία σε σχέση με τα επόμενα παιδιά, γεγονός που οδηγεί σε διαταραχές στον εγκέφαλο (Biederman2005, Biederman 2005). Οι Ugur και συν επίσης βρήκαν πώς τα πρωτότοκα παιδιά εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκές στην κύηση (Ugur 2019).

Οι κύριοι παράγοντες που πιθανώς διαμεσολαβούν τη συσχέτιση μεταξύ βραχέος διαστήματος μεταξύ των κυήσεων και ASD περιλαμβάνουν τη μητρική έλλειψη φυλλικού οξέος, τη μη επαρκή ανάρρωση από τυχόν επιπλοκές της προηγούμενης κύησης, διαταραχές του πλακούντα και πιθανώς αυξημένο μητρικό άγχος λόγω των δύο κυήσεων και γεννήσεων που βρίσκονται χρονικά κοντά (Conde-Agudelo 2012, Palm 2013, Gunnes 2013, Ronald 2011).

Από την άλλη πλευρά η συσχέτιση μεταξύ μακρού διαστήματος μεταξύ των κυήσεων και κινδύνου για ASD μπορεί να εξηγηθεί από την υπογονιμότητα και τις πιθανές συνακόλουθες επιπλοκές (Zhu 1999, Conde-Agudelo 2006). Οι Durkin και συν ανέφεραν πώς υπήρχε συσχέτιση με προηγούμενη αποβολή και μακρό διάστημα μεταξύ των τοκετών (Durkin 2015).

Η συσχέτιση μεταξύ υπερχοληρυθριναιμίας και αυτισμού μπορεί να εξηγηθεί από την τοξική δράση της μη-συζευγμένης χοληρυθρίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το πλεονέκτημα αυτής της ανασκόπησης είναι πώς αναζήτησε αναλυτικά σε όλη την πρόσφατη βιβλιογραφία διαφορετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ASD. Αν και δεν αναφέρονται όλα τα άρθρα στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, έχει συμπεριληφθεί ένας μεγάλος αριθμός των πιο σημαντικών άρθρων, ούτως ώστε να γίνεται σε βάθος διερεύνηση των πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων. Μειονέκτημα αποτελεί πως δε συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στα αγγλικά και όσα δεν υπήρχαν στις μηχανές αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και άρθρα που περιελάμβαναν μελέτες σε πειραματόζωα, καθώς και γενετικές μελέτες. Επίσης επειδή ο στόχος της ανασκόπησης ήταν να διερευνήσει το εύρος των επιστημονικών δεδομένων για τους πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες για εκδήλωση ASD, δεν έγινε ποιοτική αξιολόγηση των μελετών προκειμένου να εκτιμηθεί η ισχύς τους.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το φάσμα του αυτισμού περιλαμβάνει αναπτυξιακές διαταραχές με έναρξή τους στη βρεφική ηλικία. Η κλινική του εικόνα χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια στην κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία με άλλα άτομα και από μια προτίμηση για επαναλαμβανόμενες, στερεότυπες συμπεριφορές. Η κατανόηση της κλινικής εικόνας έχει αλλάξει δραματικά την τελευταία δεκαετία χάρη στην καλύτερη εκτίμηση του πιθανού εύρους των συμπεριφορών που παρατηρούνται σε διαφορετικές ηλικίες και βαθμούς λειτουργίας. Μια άλλη βασική αλλαγή ήταν η εκτίμηση ότι υπάρχουν πολλές στενά συνδεδεμένες «διαταραχές» που μοιράζονται τα ίδια βασικά χαρακτηριστικά αλλά διαφέρουν σε συγκεκριμένα συμπτώματα, στην ηλικία έναρξης ή στο ιστορικό. Αυτές οι διαταραχές, που περιλαμβάνουν το σύνδρομο Asperger, τον άτυπο αυτισμό και την διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή συχνά θεωρούνται ότι εμπίπτουν σε ένα αυτιστικό φάσμα. Παράλληλα με τις αλλαγές στην ταξινόμηση του αυτιστικού φάσματος υπήρξε μεγαλύτερη κατανόηση των αιτιών του αυτισμού. Αρχικά, οι διαταραχές έχουν ένα γενετικό υπόβαθρο, το οποίο είναι αρκετά περίπλοκο, καθώς ο τρόπος μετάδοσης δεν ακολουθεί κανένα αναγνωρίσιμο πρότυπο. Επίσης, εμπλέκονται πολυάριθμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η παρούσα ανασκόπηση εξέτασε άρθρα μεταξύ 2010-2022 που διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ περιγεννητικών παραγόντων κινδύνου και ASD. Παράγοντες όπως οι πολλαπλές κυήσεις, η διατροφή και το κάπνισμα της μητέρας, η προχωρημένη ηλικία των γονέων, η προωρότητα, ο μη θηλασμός, το χαμηλό και αυξημένο βάρος γέννησης και ο νεογνικός ίκτερος έχουν σταθερά αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου. Υπάρχει διχογνωμία για την περιβαλλοντική ρύπανση, την έκθεση σε βαρέα μέταλλα, τη μητρική λήψη αλκοόλ, τη χρήση αντιβιοτικών, την καισαρική τομή και τις μεθόδους αναπαραγωγής. Η ετερογένεια στα αποτελέσματα των μελετών οφείλεται σε διαφορές ως προς τη μεθοδολογία που ακολούθησαν, τον πληθυσμό που μελετήθηκε, τους διαφορετικούς ορισμούς, καθώς και διαφορές στη μέτρηση της επίπτωσης του περιβαλλοντικού παράγοντα κινδύνου, καθώς και στην παρουσία συγχυτικών παραγόντων, οι οποίοι είτε δεν ήταν εύκολο να εντοπισθούν, είτε ήταν άγνωστοι.

Για την καλύτερη κατανόηση των παραγόντων κινδύνου χρειάζονται προοπτικές μελέτες που να εξετάζουν τις αιτιολογικές συσχετίσεις των πιθανών παραγόντων κινδύνου, καθώς και τον εκάστοτε παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Η γνώση των προδιαθεσικών παραγόντων θα ήταν πολύτιμη, ώστε να γίνεται ο εντοπισμός τους έγκαιρα και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για περιορισμό της επίδρασής τους.

6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):937-52.

Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr*. 2011 Dec 12;11:111.

Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI, Al-Farsi OA, Al-Shafae MA, Al-Khaduri MM, et al. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: a case-control study. *Nutrition*. 2012 Jul;28(7-8):e27-32.

Al-Zalabani AH, Al-Jabree AH, Zeidan ZA. Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder? *Neurosciences*. 2019;24(1):11–5.

Alvares GA, Licari MK, Stevenson PG, Bebbington K, Cooper MN, Glasson EJ, et al. Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021 Aug;62(8):961-970.

Alviña K, Jodeiri Farshbaf M, Mondal AK. Long term effects of stress on hippocampal function: Emphasis on early life stress paradigms and potential involvement of neuropeptide Y. *J Neurosci Res*. 2021 Jan;99(1):57-66.

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. National Birth Defects Prevention S. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Eng J Med*. 2007;356:2684–92.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

Andersen, C.H., Thomsen, P.H., Nohr, E.A., Lemcke, S. Maternal body mass index before pregnancy as a risk factor for ADHD and autism in children. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2018; 27:139–148.

Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, Bin Shobri MAS, Chinna K, Sahrir MS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon*. 2020 Oct 6;6(10):e05068.

Andrade C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 1: Meta-Review of Meta-Analyses. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):e1047-e1051.

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., Hackett, G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology* 2009;100:1–22.

Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018 Apr 27;67(6):1-23.

Baird G, Pickles A, Simonoff E, Charman T, Sullivan P, Chandler S, et al. Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*. 2008;93(10): 832-837.

Banik A, Kandilya D, Ramya S, Stünkel W, Chong YS, Dheen ST. Maternal Factors that Induce Epigenetic Changes Contribute to Neurological Disorders in Offspring. *Genes (Basel)*. 2017 May 24;8(6):150.

Barnhill, G.P. Outcomes in adults with Asperger syndrome. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 2007;22(2):116–126.

Barua, S., Chadman, K.K., Kuizon, S., Buenaventura, D., Stapley, N.W., Ruocco, F., et al. Increasing maternal or post-weaning folic acid alters gene expression and moderately changes behavior in the offspring. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101674.

Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015 Feb;45(3):601-13.

Becerra, T.A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M., Ritz, B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121:380–386.

Ben Itzhak, E., Lahat, E., Zachor, D.A. Advanced parental ages and low birth weight in autism spectrum disorders-rates and effect on functioning. *Research in Developmental Disabilities*. 2011;32:1776–1781.

Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1215–1220.

Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005 Jul 16-22;366(9481):237-48.

Bjørning-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health*. 2008 Oct 22;7:50.

Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009;32(9):506-516.

Blumberg, S.J., Zablotsky, B., Avila, R.M., Colpe, L.J., Pringle, B.A., Kogan, M.D. Diagnosis lost: Differences between children who had and who currently have an autism spectrum disorder diagnosis. *Autism: The International Journal of Research and Practice* 2016;20(7):783–795.

Bolton P.F., Murphy M., Macdonald H., Whitlock B., Pickles A., Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 1997;36(2):272–281.

Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry.* 2021 Oct 27;12:744709.

Braam, W., Ehrhart, F., Maas, A., Smits, M.G., Curfs, L. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Research in Developmental Disabilities.* 2018;82:79-89.

Braun, J.M., Kalkbrenner, A.E., Just, A.C., Yolton, K., Calafat, A.M., Sjodin, A., et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: The HOME study. *Environmental Health Perspectives.* 2014;122:513–520.

Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Perinatal biomarkers implying 'Developmental Origins of Health and Disease' consequences in intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2020 Jul;109(7):1317-1322.

Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intracytoplasmic sperm injection and fetal origins of autism spectrum disorder: an intriguing, though controversial association. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Feb;35(4):799-805.

Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunskey Y, Dennis CE, Vigod SN. The Association Between Antenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2017 Jan;78(1):e48-e58.

Brucato M, Ladd-Acosta C, Li M, Caruso D, Hong X, Kaczaniuk J, et al. Prenatal exposure to fever is associated with autism spectrum disorder in the boston birth cohort. *Autism Res.* 2017 Nov;10(11):1878-1890.

Brumbaugh JE, Weaver AL, Myers SM, Voigt RG, Katusic SK. Gestational Age, Perinatal Characteristics, and Autism Spectrum Disorder: A Birth Cohort Study. *J Pediatr.* 2020 May;220:175-183.e8.

Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics* 2009;124:e817–25.

Bugatto, F., Fernandez-Deudero, A., Bailen, A., Fernandez-Macias, R., Hervias-Vivancos, B., Bartha, J.L. Second-trimester amniotic fluid proinflammatory cytokine levels in normal and overweight women. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115:127–133.

Burstyn I, Wang X, Yasui Y, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Jan 5;11:2.

Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka M.S., de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2017;32:1957–1973.

Casanova MF. Autism as a sequence: from heterochronic germinal cell divisions to abnormalities of cell migration and cortical dysplasias. *Med Hypotheses*. 2014 Jul;83(1):32-8.

Centre for Disease Control. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html> (accessed on the 10/05/2022)

Cannell JJ. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):183-193.

Cesta, C.E., Öberg, A.S., Ibrahimson, A., Yusuf, I., Larsson, H., Almqvist, C., et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychological Medicine*. 2020;50(4):616-624.

Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics*. 2011;127:246–53.

Cheslack-Postava K, Rantakokko PV, Hinkka-Yli-Salomäki S, Surcel HM, McKeague IW, Kiviranta HA, et al. Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish Prenatal Study of Autism: A pilot study. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Jul-Aug;38:1-5.

Cheslack-Postava K, Suominen A, Jokiranta E, Lehti V, McKeague IW, Sourander A, et al. Increased risk of autism spectrum disorders in short and long interpregnancy intervals in Finland. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(10):1074–81.

Chien LN, Lin HC, Shao YH, Chiou ST, Chiou HY. Risk of autism associated with general anesthesia during cesarean delivery: a population-based birth-cohort analysis. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(4):932–42.

Chien Y.L., Chou M.C., Chou W.J., Wu Y.Y., Tsai W.C., Chiu Y.N., et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism.* 2019; 23(3):783-791.

Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-1703

Cobigo V, Murphy MS, Bielska IA, Ouellette-Kuntz H. Applying Hill's Criteria to the study of autism spectrum disorders and exposure to mercury. *J Dev Disabil.* 2012;18(1):20-33.

Comer, University Ronald J. 2016. *Fundamentals of Abnormal Psychology.* 8th ed. New York, NY: W.H. Freeman.

Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Studies in Family Planning.* 2012;43(2):93–114.

Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(15):1809–23.

Constantino, J.N. & Charman, T. Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *The Lancet Neurology.* 2016;15(3):279–91.

Cordero, C., Schieve, L.A., Croen, L.A., Engel, S.M., Siega-Riz, A.M., Herring, A.H., et al. Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *Journal of Perinatology.* 2020;40(2): 219–225.

Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res.* 2011 Mar 22;1380:138-45.

Croen LA, Matevia M, Yoshida CK, Grether JK. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):234.e1-e6.

Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Apr;161(4):334-40.

Curran, E.A., O'Neill, S.M., Cryan, J.F., Kenny, L.C., Dinan, T.G., Khashan, A.S., et al. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2015;56:500–508.

D'Alò GL, De Crescenzo F, Amato L, Cruciani F, Davoli M, Fulceri F, et al. Impact of antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19, 33.

Dachew, B., Mamun, A., Maravilla, J., & Alati, R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2018; 212(3), 142-147.

Darcy-Mahoney A, Minter B, Higgins M, Guo Y, Williams B, Head Zauche LM, Birth K. Probability of an Autism Diagnosis by Gestational Age. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2016 Dec;16(4):322-326.

Davies, M.J., Moore, V.M., Willson, K.J., Van Essen, P., Priest, K., Scott, H., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:1803–1813.

De Rubeis S, Buxbaum JD. Recent advances in the genetics of autism spectrum disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jun;15(6):36.

Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology*. 2008 Jan;29(1):190-201.

Deweerd S. The link between parental age and autism, explained. *Spectrum*. January 28, 2020.

Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord*. 2020 Dec 13;12(1):33.

Dragioti, E., Solmi, M., Favaro, A., Fusar-Poli, P., Dazzan, P., Thompson, T. et al. Association of Antidepressant Use With Adverse Health Outcomes: A Systematic Umbrella Review. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1241.

Durkin MS, DuBois LA, Maenner MJ. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J Autism Dev Disord*. 2015 Jul;45(7):2056-66.

Ekblad M, Gissler M, Lehtonen L, Korkeila J. Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:841–9.

El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatr*. 2012;69:706–14.

Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen AM, Grønbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol*. 2010 Aug;39(4):1074-81.

Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115:792–798.

Flatscher-Bader T, Foldi CJ, Chong S, Whitelaw E, Moser RJ, Burne TH, et al. Increased de novo copy number variants in the offspring of older males. *Transl Psychiatry*. 2011 Aug 30;1(8):e34.

Frye RE. Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents. *CNS Drugs*. 2018 Aug;32(8):713-734.

Fusaroli R, Lambrechts A, Bang D, Bowler DM, Gaigg SB. Is voice a marker for Autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Autism Research*. 2017;10(3):38.

Galvan JA, Ramalingam PN, Patil SS, Bin Shobri MAS, Chinna K, Sahrir MS, et al. Mode of delivery, order of birth, parental age gap and autism spectrum disorder among Malaysian children: A case-control study. *Heliyon*. 2020 Oct 6;6(10):e05068.

Gallagher C, McCarthy FP, Ryan RM, Khashan AS. Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2018;48:3773–3782.

Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food*. 2014;17(12):1261–72.

Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive metaanalysis. *Pediatrics*. 2011;128(2): 344-355.

Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, Rai D, Frisell T, Karlsson H, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. 2015 Jun;44(3):870-83.

Ganz JB, Davis JL, Lund EM, Goodwyn FD, Simpson RL. Meta-analysis of PECS with individuals with ASD: investigation of targeted versus non-targeted outcomes, participant characteristics, and implementation phase. *Research in Developmental Disabilities*. 2012;33(2):406-18.

Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195:7-14.

Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2): 344-355.

Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2009;69(2): 189-197.

Geier DA, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Examining genotypic variation in autism spectrum disorder and its relationship to parental age and phenotype. *Application of Clinical Genetics*. 2016;9:121-129.

Geier DA, Mumper E, Gladfelter B, Coleman L, Geier MR. Neurodevelopmental disorders, maternal Rh-negativity, and Rho(D) immune globulins: a multi-center assessment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(2): 272-280.

Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods?. *Journal of Affective Disorders*. 2015;182:132-7.

Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85:614S620S.

Getz KD, Anderka MT, Werler MM, Jick SS. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index and Autism Spectrum Disorder among Offspring: A Population-Based Case-Control Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2016;30:479-487.

Ghozy S, Tran L, Naveed S, Quynh TTH, Helmy Zayan A, Waqas A, et al. Association of breastfeeding status with risk of autism spectrum disorder: A systematic review, dose-response analysis and meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2020 Feb;48:101916.

Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, Fasano A, Alcon AG, Kraneveld A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med*. 2019 Feb 8;8(2):217.

Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014;44:2558-2567.

Giroto F, Scott L, Avchalumov Y, Harris J, Iannattone S, Drummond-Main C, et al. High dose folic acid supplementation of rats alters synaptic transmission and seizure susceptibility in offspring. *Scientific Reports*. 2013;3:1465.

Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 618–27

Golding J, Ellis G, Gregory S, Birmingham K, Iles-Caven Y, Rai D, et al. Grand-maternal smoking in pregnancy and grandchild's autistic traits and diagnosed autism. *Sci Rep*. 2017 Apr 27;7:46179.

Gong T, Dalman C, Wicks S, Dal H, Magnusson C, Lundholm C, et al. Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environ Health Perspect*. 2017 Jan;125(1):119-126.

Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012; 91:287–300.

Gunnes N, Suren P, Bresnahan M, Hornig M, Lie KK, Lipkin WI, et al. Interpregnancy interval and risk of autistic disorder. *Epidemiology*. 2013;24(6):906–12.

Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environmental Health Perspectives*. 2016;124:133–140.

Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 2007;120(6):1326–33.

Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1599–612.

Haglund NG, Källén KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism*. 2011 Mar;15(2):163-83.

Halvorsen A, Hesel B, Østergaard SD, Danielsen AA. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139:493–507.

Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2019 Aug 29;14(8):e0221921.

Hamadé AS, Medlej-Hashim M, Hajj-Moussa E, Saadallah-Zeidan N, Rizk F. Autism in children and correlates in Lebanon: a pilot case-control study. *J Res Health Sci.* 2013;13(2):119–24.

Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2007 Apr;37(4):628-36.

Harrington JW, Rosen L, Garnecho A, Patrick PA. Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* 2006;27(2):S156–S161.

Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, et al; IBIS Network; Clinical Sites; Data Coordinating Center; Image Processing Core; Statistical Analysis. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature.* 2017 Feb 15;542(7641):348-351.

Hebert KJ, Miller LL, Joinson CJ. Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. *Autism Res.* 2010;3(4):185-190.

Hernandez-Avila M, Gonzalez-Cossio T, Hernandez-Avila JE, et al. Dietary calcium supplements to lower blood lead levels in lactating women: a randomized placebo-controlled trial. *Epidemiology* 2003;14:206–12.

Hicks SD, Wang M, Fry K, Doraiswamy V, Wohlford EM. Neurodevelopmental Delay Diagnosis Rates Are Increased in a Region with Aerial Pesticide Application. *Frontiers in Pediatrics.* 2017;5:116.

Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, et al. Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010 Dec;20(6):473-7.

Howlin P, Moss P. Adults with Autism Spectrum Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry.* 2012;57(5):275–283.

Huberman SM, Meiri G, Dinstein I, Flusser H, Michaelovski A, Bashiri A, et al. Exposure to general anesthesia may contribute to the association between cesarean delivery and autism Spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(8):3127–35.

Hughes JEA, Ward J, Gruffydd E, Baron-Cohen S, Smith P, Allison C, et al. Savant syndrome has a distinct psychological profile in autism. *Mol Autism.* 2018 Oct 12;9:53.

Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us? *Early Hum Dev* 2014;90:333–9.

Hyman SL, Levey SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447.

Ingersoll B, Schreibman L. Teaching reciprocal imitation skills to young children with autism using a naturalistic behavioral approach: effects on language, pretend play, and joint attention. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006;36(4):487–505

Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. *Translational Psychiatry*. 2017;7(1):e1019.

Jenabi E, Ayubi E, Khazaei S, Bashirian S, Khazaei M. Is meconium exposure associated with autism spectrum disorders in children? *Clin Exp Pediatr*. 2021 Jul;64(7):341-346.

Jenabi E, Bashirian S, Asali Z, Seyedi M. Association between small for gestational age and risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Oct;64(10):538-542.

Jenabi E, Karami M, Khazaei S, Bashirian S. The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Korean J Pediatr*. 2019;62:126–30.

Jin Y, Choi J, Won J, Hong Y. The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development. *Molecules*. 2018;23(1):E198.

Jones KL, Van de Water J. Maternal autoantibody related autism: mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*. 2019;24(2):252-265.

Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, Heuer L, Hansen R, Zerbo O, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Molecular Psychiatry*. 2017;22:273–279.

Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC, , et al. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect*. 2012;120(7): 1042-1048.

Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: A meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 83:2798–2806.

Kapra O, Rotem R, Gross R. The Association Between Prenatal Exposure to Antidepressants and Autism: Some Research and Public Health Aspects. *Front Psychiatry*. 2020 Nov 23;11:555740.

Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10:643–660.

Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):326-333.

Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488:471–475.

Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2016 Oct;21(10):1441-8.

Krakowiak P, Walker CK, Tancredi D, Hertz-Picciotto I, Van de Water J. Autism-specific maternal anti-fetal brain autoantibodies are associated with metabolic conditions. *Autism Res*. 2017 Jan;10(1):89-98.

Kuja-Halkola R, Larsson H, Lundström S, Sandin S, Chizarifard A, Bölte S, et al. Reproductive stoppage in autism spectrum disorder in a population of 2.5 million individuals. *Mol Autism*. 2019 Dec 11;10:45.

Kulage KM, Smaldone AM, Cohn EG. How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014 Aug;44(8):1918-32.

Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*. 2016 Sep 21;11(9):e0161851.

Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):830-6.

Landa RJ. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008;4(3):138–147.

Landgren M, Svensson L, Stromland K, Andersson Gronlund M. Prenatal alcohol exposure and neurodevelopmental disorders in children adopted from eastern Europe. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1178–e1185.

Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*. 2005 May 15;161(10):916-25; discussion 926-8.

Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology*. 2009 Sep;30(5):822-31.

Lawson W. *Understanding and working with the spectrum of autism: An insider's view*. Jessica Kingsley Publishers; 2001 Mar 15.

Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature communications*. 2017 Apr 4;8(1):15062.

Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012 Sep;42(9):2000-5.

Li YM, Shen YD, Li YJ, Xun GL, Liu H, Wu RR, et al. Maternal dietary patterns, supplements intake and autism spectrum disorders: A preliminary case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(52):e13902.

Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006 Jun 1;18(3):293-6.

Lipkin PH, Macias MM, Norwood KW, Brei TJ, Davidson LF, Davis BE, et al. Promoting optimal development: identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. *Pediatrics*. 2020 Jan 1;145(1).

Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:46207.

Liu X, Liu J, Xiong X, Yang T, Hou N, Liang X, et al. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*. 2016 May 14;8(5):294.

Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):508-520.

Lord C, Petkova E, Hus V, Gan W, Lu F, Martin DM, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Mar;69(3):306-13.

Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, Pickles A. Autism from 2 to 9 years of age. *Archives Of General Psychiatry*. 2006;63(6):694-701.

Losh M, Esserman D, Anckarsäter H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med*. 2012;42(5):1091-1102.

Lukasik, J., Patro-Gołąb, B., Horvath, A. Et al. Early Life Exposure to Antibiotics and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord* 49, 3866–3876 (2019).

Lung FW, Chiang TL, Lin SJ, Lee MC, Shu BC. Assisted reproductive technology has no association with autism spectrum disorders: The Taiwan Birth Cohort Study. *Autism*. 2018 Apr;22(3):377-384.

Lung FW, Shu BC, Chiang TL, Lin SJ. Twin-singleton influence on infant development: a national birth cohort study. *Child Care Health Dev*. 2009 May;35(3):409-18.

Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20;38:81-102.

Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et al. Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):474-480.

Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res*. 2012 Feb;5(1):21-30.

Lyall K, Song L, Botteron K, Croen LA, Dager SR, Fallin MD, et al. The Association Between Parental Age and Autism-Related Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism. *Autism Res*. 2020 Jun;13(6):998-1010.

Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021 Dec 3;70(11):1-16.

Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSA, Silva VBD, et al. Autism spectrum disorder and postnatal factors: a case-control study in Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*. 2019;37(4):398-405.

Makino A, Hartman L, King G, Wong PY, Penner M. Parent experiences of autism spectrum disorder diagnosis: A scoping review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Sep 1:1-8.

Mamidala MP, Polinedi A, P T V PK, Rajesh N, Vallamkonda OR, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):3004-13.

Mann, JR, McDermott, S, Bao, H, Hardin, J, Gregg, A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 548–54.

Maramara LA, He W, Ming X. Pre- and perinatal risk factors for autism spectrum disorder in a New Jersey cohort. *J Child Neurol*. 2014;29(12):1645–51.

Marchese M, Conti V, Valvo G, Moro F, Muratori F, Tancredi R, et al. Autism-epilepsy phenotype with macrocephaly suggests PTEN, but not GLIALCAM, genetic screening. *BMC Med Genet*. 2014 Feb 27;15:26.

Marshall BL, Napolitano DA, McAdam DB, Dunleavy III JJ, Tessing JL, Varrell J. Venlafaxine and increased aggression in a female with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Apr;42(4):383-4.

Martínez-Pedraza F, Carter AS. Autism spectrum disorders in young children. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2009;18(3):645–63.

Mazumdar S, Liu KY, Susser E, Bearman P. The disappearing seasonality of autism conceptions in California. *PLoS One*. 2012;7(7):e41265.

McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):e1312-21.

Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42:284–298.

Merikangas AK, Calkins ME, Bilker WB, Moore TM, Gur RC, Gur RE. Parental Age and Offspring Psychopathology in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 May;56(5):391-400.

Miles JH, Takahashi TN. Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A(13):1397-1407.

Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2010 Apr;23(2):124-30.

Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017 Mar 17;8:13.

Monen L, Hasaart TH, Kuppens SM. The aetiology of meconium-stained amniotic fluid: pathologic hypoxia or physiologic foetal ripening? (Review). *Early Hum Dev* 2014;90:325–8.

Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med*. 2018 Jan 15;16(1):6.

Movsas TZ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Korzeniewski SJ, et al. Autism spectrum disorder is associated with ventricular enlargement in a low birth weight population. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):73-8.

Mukherjee R, Layton M, Yacoub E, Turk J. Autism and autistic traits in people exposed to heavy prenatal alcohol: Data from a clinical series of 21 individuals and nested case control study. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*. 2011;5(1):42–49.

Narboux-Neme N, Pavone LM, Avallone L, Zhuang X, Gaspar P. Serotonin transporter transgenic (SERT^{Cre}) mouse line reveals developmental targets of serotonin specific reuptake inhibitors (SSRIs). *Neuropharmacology*. 2008;55:994–1005.

Nataf R, Skorupka C, Amet L, Lam A, Springbett A, Lathe R. Porphyrinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;214(2): 99-108.

National Autistic Society, (2016). Autism profiles and diagnostic criteria. Ανάκτηση από: <https://www.autism.org.uk/about/diagnosis/criteria-changes.aspx>

Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:235-58.

Ng DK, Chan CH, Soo MT, Lee RS. Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: meta-analysis. *Pediatr Int*. 2007;49(1):80-87.

Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003-2013. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017 Jan;37(1):1-23.

Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2011;76(11):981-987.

Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 1:681-9.

Owen-Smith AA, Bent S, Lynch FL, Coleman KJ, Yau VM, Pearson KA, et al. Prevalence and Predictors of Complementary and Alternative Medicine Use in a Large Insured Sample of Children with Autism Spectrum Disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2015 Sep 1;17:40-51.

Pagalan L, Bickford C, Weikum W, Lanphear B, Brauer M, Lanphear N, et al. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution with Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(1):86-92.

Palm M, Axelsson O, Wernroth L, Larsson A, Basu S. Involvement of inflammation in normal pregnancy. *ACTA Obstetrica et Gynecologica*. 2013;92:601–5.

Palmer RF, Blanchard S, Wood R. Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence. *Health Place*. 2009 Mar;15(1):18-24.

Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:677–685.

Paul R. Interventions to improve communication in autism. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008 Oct 1;17(4):835-56.

Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Niccolai L. Prenatal and perinatal factors related to autism, IQ, and adaptive functioning. *The Journal of Genetic Psychology*. 2015;176(1):1–10.

Peretti S, Mariano M, Mazzocchetti C, Mazza M, Pino MC, Verrotti Di Pianella A, et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder?. *Nutritional neuroscience*. 2019 Dec 2;22(12):825-39.

Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet*. 2002;360(9347):1737-1741.

Pinto-Martin JA, Young LM, Mandell DS, Poghosyan L, Giarelli E, Levy SE. Screening strategies for autism spectrum disorders in pediatric primary care. *J Dev Behav Pediatr*. 2008 Oct;29(5):345-50.

Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep.* 2017;7(1):11483.

Polo-Kantola P, Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. *J Pediatr.* 2014;164(2):358–65.

Posserud MB, Skretting Solberg B, Engeland A, Haavik J, Klungsøyr K. Male to female ratios in autism spectrum disorders by age, intellectual disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Dec;144(6):635-646.

Pusponegoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition.* 2015;18(4):230–237.

Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2018;32:100–111.

Rahbar MH, Samms-Vaughan M, Loveland KA, Ardjomand-Hessabi M, Chen Z, Bressler J, et al. Seafood consumption and blood mercury concentrations in Jamaican children with and without autism spectrum disorders. *Neurotox Res.* 2013;23(1): 22-38.

Raz R, Levine H, Pinto O, Broday DM, Weisskopf MG. Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Nested Case-Control Study in Israel. *American Journal of Epidemiology.* 2018;187:717–725.

Richler J, Huerta M, Bishop SL, Lord C. Developmental trajectories of restricted and repetitive behaviors and interests in children with autism spectrum disorders. *Development and Psychopathology.* 2010;22(1):55–69.

Roberts EM, English PB. Bayesian modeling of time-dependent vulnerability to environmental hazards: an example using autism and pesticide data. *Statistics in medicine.* 2013 Jun 15;32(13):2308-19.

Rødgaard EM, Jensen K, Vergnes JN, Soulières I, Mottron L. Temporal Changes in Effect Sizes of Studies Comparing Individuals With and Without Autism. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(11):1124.

Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ. Prenatal Maternal Stress Associated with ADHD and Autistic Traits in early Childhood. *Front Psychol.* 2011 Jan 19;1:223.

Rose DR, Yang H, Serena G, Sturgeon C, Ma B, Careaga M, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018 May;70:354-368.

Rosen BN, Lee BK, Lee NL, Yang Y, Burstyn I. Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2015;45:1689–1698.

Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014 Feb 11;4(2):e360.

Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012 Mar;17(3):290-314.

Roulet FI, Lai JK, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Mar-Apr;36:47-56.

Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Mar 4;11(1):5136.

Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*. 2016 Oct;19(8):346-351.

Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*. 2008;49(11): 1865-1870.

Samsam M, Ahangari R, Naser SA. Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7;20(29):9942-51.

Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016 May;21(5):693-700.

Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1770-7.

Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20170346.

Schieve LA, Tian LH, Rankin K, Kogan MD, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Rosenberg D. Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Ann Epidemiol*. 2016 Apr;26(4):267-74.

Schmidt RJ, Kogan V, Shelton JF, Delwiche L, Hansen RL, Ozonoff S, et al. Combined Prenatal Pesticide Exposure and Folic Acid Intake in Relation to Autism Spectrum Disorder. *Environ Health Perspect*. 2017 Sep 8;125(9):097007.

Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2014 Nov 1;180(9):890-900.

Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M, et al. Breastfeeding, infant formula supplementation, and Autistic Disorder: the results of a parent survey. *Int Breastfeed J*. 2006 Sep 15;1:16.

Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, Charoen P, Berger KH, Stacey D, et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 26;108(17):7119-24.

Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;190:91-104.

Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*. 2014;122:1103–1109.

Simms MD. When Autistic Behavior Suggests a Disease Other than Classic Autism. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(1):127–138.

Small CJ, Stanley SA, Mitchell JR, Murphy K, Morgan DG, Ghatei MA, et al. Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes*. 2001;50:248–54.

Song IG, Kim HS, Cho YM, Lim YN, Moon DS, Shin SH, et al. Association between birth weight and neurodevelopmental disorders assessed using the Korean National Health Insurance Service claims data. *Sci Rep*. 2022 Feb 8;12(1):2080.

Steenfeldt-Kristensen C, Jones CA, Richards C. The Prevalence of Self-injurious Behaviour in Autism: A Meta-analytic Study. *J Autism Dev Disord*. 2020 Nov;50(11):3857-3873.

Sujan AC, Oberg S, Quinn PD, D’Onofrio BM. Annual research review: maternal antidepressant use during pregnancy and offspring neurodevelopmental problems – a critical review and recommendation for future research. *J Child Psychol Psychiatr*. 2019;60:356–76.

Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiology & Behavior*. 2014;123:236–242.

Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 2013;309:570–577.

Taleb A, Lin W, Xu X, Zhang G, Zhou QG, Naveed M, et al. Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021 May;137:111322.

Talmi Z, Mankuta D, Raz R. Birth weight and autism spectrum disorder: A population-based nested case-control study. *Autism Res*. 2020 Apr;13(4):655-665.

Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A Meta-Analysis of Maternal Smoking during Pregnancy and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;26:10418–10431.

Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 2016;57(5):585–95.

Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al. Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(3):266-274.

Tsai LY, Stewart MA. Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *J. Autism Dev. Disord*. 1983;13(1):57–65.

Tsakanikos E, Underwood L, Kravariti E, Bouras N, McCarthy J. Gender differences in co-morbid psychopathology and clinical management in adults with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(2):803–808.

Turner T, Pihur V, Chakravarti A. Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PLoS One*. 2011;6(10):e26418.

Ugur C, Tonyali A, Goker Z, Uneri O.S. Birth order and reproductive stoppage in families of children with autism spectrum disorder, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019;29:4, 509-514.

Van Naarden Braun K, Schieve L, Daniels J, Durkin M, Giarelli E, Kirby RS, et al. Relationships between multiple births and autism spectrum disorders, cerebral palsy, and intellectual disabilities: autism and developmental disabilities monitoring (ADDM) network-2002 surveillance year. *Autism Res.* 2008 Oct;1(5):266-74.

Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, Warda T, Wicinski B, Dickstein DL, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol.* 2017 Oct;134(4):537-566.

Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 Jul 20;7(7):e017248.

Vicker B. Social communication and language characteristics associated with high functioning, verbal children and adults with autism spectrum disorder.

Vinet É, Pineau CA, Clarke AE, Scott S, Fombonne É, Joseph L, et al. Increased risk of autism spectrum disorders in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from a large population-based cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:3201–8.

Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne THJ, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):240-246.

Visser JC, Rommelse N, Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, van der Gaag RJ, et al. Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders: differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord.* 2013 Jul;43(7):1505-16.

Vitalis T, Cases O, Passemard S, Callebert J, Parnavelas JG. Embryonic depletion of serotonin affects cortical development. *Eur J Neurosci.* 2007;26:331–44.

Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect.* 2011;119(6):873-877.

Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology.* 2014;25(1):44-47.

von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal Prenatal Smoking and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A California Statewide Cohort and Sibling Study. *Am J Epidemiol.* 2021 May 4;190(5):728-737.

Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.* 2015 Feb;169(2):154-62.

Walton RG, Monte WC. Dietary methanol and autism. *Med Hypotheses*. 2015 Oct;85(4):441-6.

Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6696.

Wang X, Martinez MA, Dai M, Chen D, Ares I, Romero A, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environmental Research*. 2016;149:86–104.

Weisskopf MG, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL. Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded? *Current Environmental Health Reports*. 2015;2:430–439.

Wetherby AM, Guthrie W, Woods J, Schatschneider C, Holland RD, Morgan L, et al. Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: an RCT. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):1084-93.

Wiens D, DeSoto MC. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?-A Review. *Brain Sci*. 2017 Nov 10;7(11):149.

Wilder RT, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796–804.

Williams BL, Dunlop AL, Kramer M, Dever BV, Hogue C, Jain L. Perinatal origins of first-grade academic failure: role of prematurity and maternal factors. *Pediatrics*. 2013;131:693–700.

Williams K, Helmer M, Duncan GW, Peat JK, Mellis CM. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child Care Health Dev*. 2008;34(2):249-256.

Winburn E, Charlton J, McConachie H, McColl E, Parr J, O'Hare A, et al. Parents' and child health professionals' attitudes towards dietary interventions for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Apr;44(4):747-57.

Woods JS, Martin MD, Naleway CA, Echeverria D. Urinary porphyrin profiles as a biomarker of mercury exposure: studies on dentists with occupational exposure to mercury vapor. *J Toxicol Environ Health*. 1993;40(2-3):235-246.

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):29-41.

Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015;313:1425–1434.

Yang Y, Lin J, Lu X, Xun G, Wu R, Li Y, et al. Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. *BMC Pediatr*. 2021 Feb 1;21(1):62.

Zachor DA, Ben Itzhak E. Assisted reproductive technology and risk for autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*. 2011 Nov-Dec;32(6):2950-6.

Zerbo O, Iosif AM, Delwiche L, Walker C, Hertz-Picciotto I. Month of conception and risk of autism. *Epidemiology*. 2011;22(4):469-475.

Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):25-33.

Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(11):1311-1321.

Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li S, Xu X. Risk factors for autistic regression: results of an ambispective cohort study. *J Child Neurol*. 2012;27(8):975-981.

Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, et al. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e1910236.

Zhao H, Mao X, Zhu C, Zou X, Peng F, Yang W, et al. GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Feb 7;9:781327.

Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(8):589–94.

Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, Rogers S, Carter A, Carver L, et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1383-91.

Zwaigenbaum L. Autistic spectrum disorders in preschool children. *Can Fam Physician*. 2001 Oct;47:2037-42.