

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η επιδημιολογία των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) είναι πολύπλοκες, διά βίου, νευροαναπτυξιακές διαταραχές που είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστης αιτίας. Ο επιπολασμός της ΔΑΦ εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1–3% σε παιδιά και εφήβους και αφορά περίπου σε 7,6 ανά 1.000 άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο, αντιστοιχώντας σε 111 προσαρμοσμένα λόγω αναπηρίας έτη ζωής ανά 100.000 άτομα. Τα γλωσσικά ελλείμματα εντοπίζονται στο μεγαλύτερο μέρος του αυτιστικού πληθυσμού και επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης. Θεωρούνται μια από τις κύριες αιτίες αναπηρίας στα παιδιά και συχνά απαιτούν υψηλά επίπεδα στήριξης, τα οποία επιβάλλουν όχι μόνο υψηλό κοινωνικό κόστος, αλλά και αξιοσημείωτη οικονομική, συναισθηματική και σωματική επιβάρυνση για τις οικογένειες. Παρά το γεγονός ότι έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος την τελευταία δεκαετία στην επιδημιολογική έρευνα όσον αφορά στη ΔΑΦ, η αιτιολογία της παραμένει άγνωστη και πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική, με διάφορες γενετικές προδιαθέσεις και μη γενετικούς παράγοντες να έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΑΦ αποτελεί μεγάλη πρόκληση, αφού μέχρι και σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία που να στοχεύει στην πλήρη αποκατάσταση.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού ή διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) είναι μια ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από σοβαρές δυσκολίες σε τρεις τομείς: κοινωνική αλληλεπίδραση, επικοινωνία και επαναλαμβανόμενη ή στερεοτυπική συμπεριφορά.<sup>1</sup> Η κύρια αιτία εμφάνισης του αυτισμού είναι μια νευροβιολογική δυσλειτουργία που παρεμποδίζει την κανονική λειτουργία του εγκεφάλου, τα αποτελέσματα της οποίας δεν ανιχνεύονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή, αλλά με παρουσία ποικίλων συμπτωμάτων.<sup>2</sup>

Η ΔΑΦ εκδηλώνεται νωρίς στη ζωή και ισχυροποιείται κατά την εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Συχνά, συνοδεύεται από νοητική ανικανότητα, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζονται και άλλα συνοδά νοσήματα, όπως επιληψία, κατάθλιψη κ.ά. Ορισμένα άτομα με ΔΑΦ μπορούν να ζουν ανεξάρτητα, ενώ άλλα έχουν σοβαρές ανικανότητες και χρειάζονται διά βίου υποστήριξη και μακροπρόθεσμη φροντίδα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η ΔΑΦ εμφανίζεται σε 1/160 άτομα. Ωστόσο, η συχνότητα της διάγνωσης αυξάνεται τα τελευταία έτη, καταλήγοντας σε αξιοσημείωτα ανοδικές τιμές του εν λόγω δείκτη.<sup>3</sup> Η αιτιολογία αυτής της περίπλοκης διαταραχής έχει αποτελέσει αντικείμενο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(2):169–180  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(2):169–180

Κ. Σερετόπουλος,  
Δ. Λάμνισος,  
Κ. Γιαννακού

Τμήμα Επιστημών Υγείας, Σχολή Θετικών  
Επιστημών, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο  
Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

The epidemiology of autism  
spectrum disorder

Abstract at the end of the article

## Λέξεις ευρετηρίου

Αυτισμός  
Διαταραχές του φάσματος  
του αυτισμού  
Επιδημιολογία  
Σύνδρομο Asperger

Υποβλήθηκε 7.8.2019

Εγκρίθηκε 11.9.2019

μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος επί σειρά δεκαετιών, με τα επιδημιολογικά δεδομένα να υποδεικνύουν πιθανούς αιτιώδεις μηχανισμούς, μεταξύ των οποίων ποικίλους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η έρευνα έχει προοδεύσει σημαντικά, καλύπτοντας ευρείες περιοχές των παραγόντων κινδύνου, αλλά υπολείπεται στην αποσαφήνιση μιας κεντρικής σχέσης αίτιου-αποτελέσματος, καθοδηγώντας σε ένα φάσμα πολλαπλών δυναμικών συσχετίσεων.<sup>4</sup>

Η παρούσα ανασκόπηση παρέχει μια επισκόπηση του τι είναι γνωστό σχετικά με την επιδημιολογία της ΔΑΦ, περιλαμβανομένων του ορισμού, της φυσικής ιστορίας, της περιγραφικής και της γενετικής επιδημιολογίας, των πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, των επιπτώσεων στη δημόσια υγεία και των κύριων μεθόδων αντιμετώπισής της. Οι προκλήσεις για την επιδημιολογική έρευνα επισημαίνονται, καταλήγοντας σε μελλοντικές κατευθύνσεις στην επιδημιολογία της ΔΑΦ.

## 2. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

### 2.1. Διαγνωστικά κριτήρια – χαρακτηριστικά

Η ΔΑΦ (ή «αυτισμός») αποτελεί νευροαναπτυξιακή δι-

αταραχή που ορίζεται μέσω συμπεριφορικών προτύπων.<sup>4</sup> Για τη ΔΑΦ δεν υπάρχουν ιατρικοί βιοδείκτες. Η διάγνωση ακολουθεί τα πρότυπα της τελευταίας έκδοσης του διαγνωστικού-στατιστικού εγχειριδίου ψυχικών διαταραχών (DSM-5) (2013), σύμφωνα με το οποίο η ΔΑΦ αποτελεί σύνθετη αναπτυξιακή διαταραχή με επίμονες παρεκκλίσεις στην κοινωνική αλληλεπίδραση, στον λόγο και στη μη λεκτική επικοινωνία, καθώς και σε συμπεριφορές ή δραστηριότητες χαρακτηριζόμενες ως επαναλαμβανόμενες-στερεοτυπικές.<sup>5</sup> Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων με ΔΑΦ ποικίλλουν και περιλαμβάνουν: ακατάλληλες απαντήσεις στη συζήτηση, λανθασμένη ερμηνεία μη λεκτικών εκφράσεων, δυσκολία στη σύναψη ηλικιακά κατάλληλων φιλικών σχέσεων, υπερβολική εξάρτηση από ρουτίνες, και επίμονη αφοσίωση σε ακατάλληλα αντικείμενα.<sup>6</sup> Η αρχική διάγνωση της ΔΑΦ γίνεται κατά την παιδική ηλικία, με παρουσία εμφανών γνωρισμάτων από την ηλικία των 1–3 ετών. Ωστόσο, μερικά παιδιά με αυτισμό αναπτύσσονται ομαλά μέχρι τη νηπιακή ηλικία, οπότε παύουν να εξελίσσουν τις δεξιότητές τους ή χάνουν τις προηγούμενες.<sup>5</sup> Η διάγνωση πραγματοποιείται από έμπειρους επαγγελματίες, με παρακολούθηση των παιδιών από την ηλικία περίπου των 9 μηνών και περιλαμβάνει ακουστικούς, οπτικούς, γενετικούς, νευρολογικούς και άλλους ιατρικούς ελέγχους.<sup>7</sup>

Δύο κυρίαρχες αναπτυξιακές αποδιοργανώσεις στον αυτισμό καθοδηγούν στην ανάπτυξη του λόγου και στην επικοινωνία και μπορεί να παρουσιάσουν σημαντική καθυστέρηση. Αυτές αφορούν στις προθέσεις επικοινωνίας

και στην ικανότητα έκφρασης με σύμβολα, η οποία, συνήθως, εξετάζεται ως ακολουθία του σημείου (point following) και συντονισμός του βλέμματος (gaze following).<sup>8</sup> Χαρακτηριστικά σημάδια που καθοδηγούν τη διάγνωση σε ένα μικρό παιδί περιλαμβάνουν, ανάμεσα σε άλλα, τη μη ανταπόκριση στο όνομά του έως την ηλικία του ενός έτους, τη μη συμμετοχή του σε παιχνίδια ρόλων έως την ηλικία των 18 μηνών, την τάση να είναι απομονωμένο, μεγάλη αναστάτωση σε μικρές αλλαγές, κτυπήματα στις παλάμες των χεριών, λίκνισμα ή κυκλική περιστροφή του σώματος, ασυνήθιστες και επίμονες αντιδράσεις στη γεύση, στην οσμή ή στον τρόπο που γίνονται αντιληπτά κάποια αντικείμενα.<sup>5,6</sup> Στο πλαίσιο της ΔΑΦ αναγνωρίζεται προκλητική συμπεριφορά, στην πλειοψηφία των ατόμων, όπως επιθετικότητα απέναντι σε τρίτους, ή αυτοτραυματισμός, ενώ η στερεοτυπική συμπεριφορά μπορεί να είναι πρόδρομος της επιθετικότητας και της πρόκλησης βλάβης στον εαυτό.<sup>9</sup> Η νοητική δυσλειτουργία συχνά συνυπάρχει με τη ΔΑΦ. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ακολουθεί μια κλιμάκωση-φάσμα, μεταξύ ελαφρών και πολύ σοβαρών, σε τρία επίπεδα, που επιτρέπει στους επαγγελματίες να αξιολογούν τις διακυμάνσεις και τις συμπεριφορές από άτομο σε άτομο (πίν. 1).<sup>10</sup>

## 2.2. Κατηγοριοποίηση διαταραχών φάσματος αυτισμού

Λαμβάνοντας υπ' όψη την υψηλή διαφοροποίηση στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η κατηγοριοποίηση της ΔΑΦ διευρύνθηκε, ομαδοποιώντας και συγχωνεύοντας

**Πίνακας 1.** Επίπεδα σοβαρότητας συμπτωμάτων διαταραχής φάσματος αυτισμού (ΔΑΦ).

Επίπεδο σοβαρότητας	Κοινωνική επικοινωνία	Περιοριστική, επαναληπτική συμπεριφορά
3: Απαιτείται πολύ ουσιώδης υποστήριξη	Σοβαρό έλλειμμα λεκτικών και μη λεκτικών δεξιοτήτων κοινωνικής επικοινωνίας που προκαλεί σοβαρές δυσλειτουργίες, περιορισμένη πρωτοβουλία για κοινωνική αλληλεπίδραση και ελαχιστοποιημένη ανταπόκριση στα κοινωνικά μηνύματα των άλλων. Μικρό λεξιλόγιο καταληπτού λόγου, ασυνήθιστη προσέγγιση των άλλων, μόνο για κάλυψη αναγκών και ανταπόκριση μόνο σε πολύ άμεσες κοινωνικές προσεγγίσεις	Ανελαστική συμπεριφορά, εξαιρετική δυσκολία ανταπόκρισης σε αλλαγές. Επίμονες-περιοριστικές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές που παρεμβαίνουν σε όλες τις λειτουργίες. Υψηλή δυσφορία/δυσκολία αλλαγής στόχου ή δραστηριότητας
2: Απαιτείται ουσιώδης υποστήριξη	Αξιοσημείωτο έλλειμμα σε λεκτικές και μη λεκτικές κοινωνικές-επικοινωνιακές δεξιότητες. Εμφανείς κοινωνικές δυσλειτουργίες, ακόμη και όταν υπάρχει υποστήριξη. Περιορισμένη πρωτοβουλία στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και μειωμένη ή ακατάλληλη ανταπόκριση σε κοινωνικά μηνύματα άλλων. Λεκτική επικοινωνία με απλές προτάσεις, περιορισμός σε στενά-ειδικά ενδιαφέροντα και αξιοσημείωτα ασυνήθιστη μη λεκτική επικοινωνία	Ανελαστική συμπεριφορά, δυσκολία ανταπόκρισης σε αλλαγές και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, που έχουν αρκετή συχνότητα, ώστε να γίνεται αντιληπτό ότι παρεμβαίνουν σε ποικίλα επίπεδα. Δυσφορία αλλαγής στόχου ή δραστηριότητας
1: Απαιτείται υποστήριξη	Χωρίς υποστήριξη, το έλλειμμα κοινωνικής επικοινωνίας προκαλεί αξιοσημείωτη δυσλειτουργία. Δυσκολία λήψης πρωτοβουλίας για κοινωνική αλληλεπίδραση και σαφή παραδείγματα ασυνήθιστης ανταπόκρισης σε κοινωνικά μηνύματα. Ενδεχομένως μειωμένο ενδιαφέρον κοινωνικής αλληλεπίδρασης. Ικανότητα λόγου, με ολοκληρωμένες προτάσεις, αλλά αποτυχία σε συζητήσεις με άλλους και ασυνήθιστοι τρόποι σύναψης φιλικών σχέσεων	Η ανελαστική συμπεριφορά παρεμβαίνει σημαντικά στις λειτουργίες, σε ένα ή περισσότερα πλαίσια. Δυσκολία αλλαγής μεταξύ δραστηριοτήτων. Προβλήματα στην οργάνωση και στον προγραμματισμό εμποδίζουν την ανεξαρτησία

στο νεότερο DSM-5 τις ακόλουθες διαταραχές, οι οποίες αποτελούσαν ξεχωριστές κατηγορίες του προηγούμενου DSM-4: Αυτιστική διαταραχή, διαταραχή Asperger, παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή και διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά.<sup>11</sup>

Η παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή (regressive autism, child disintegrative disorder), ή σύνδρομο Heller, αφορά σε μια σπάνια διαταραχή, με σχετικά βραδεία εξέλιξη, χαρακτηριζόμενη από οπισθοδρόμηση των προηγούμενων δεξιοτήτων των παιδιών σε επίπεδα κοινωνικής, λεκτικής και κινητικής λειτουργίας.<sup>12</sup> Η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά (pervasive developmental disorder-not otherwise specified, PDD-NOS) ορίζεται με όρους ανωμαλιών στην κοινωνική και στην επικοινωνιακή ανάπτυξη, με παρουσία παρατηρούμενης επαναληπτικής συμπεριφοράς και περιορισμένου ενδιαφέροντος. Ωστόσο, δεν κατέχει συγκεκριμένα κριτήρια.<sup>13</sup>

Η ομάδα εργασίας του DSM-5 έκρινε ότι μια συγκεντρωτική κατηγορία βελτιώνει τις διαγνωστικές μεθόδους της ΔΑΦ, χωρίς να περιορίζει την ευαισθησία των κριτηρίων

ή να αλλάζει το πλήθος των διαγνώσεων, διευκολύνοντας επίσης την έγκαιρη διάγνωση και σε πολύ μικρότερα παιδιά, έναντι του προηγούμενου.<sup>11</sup> Παράλληλα, στη νέα ταξινόμηση του International Classification of Diseases-11 (ICD-11) νευροαναπτυξιακών διαταραχών του ΠΟΥ, στη ΔΑΦ περιλαμβάνονται η αυτιστική διαταραχή και η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή.<sup>14</sup> Εντός της ευρύτερης ενότητας ΔΑΦ περιγράφονται ξεχωριστά ορισμένοι υπότυποι ΔΑΦ, όπως ο «αυτισμός χωρίς διαταραχή της νοητικής ανάπτυξης και με ελαφρά ή καμιά βλάβη της εκφραστικής γλώσσας» που παραπέμπει στην έννοια του συνδρόμου Asperger.<sup>15</sup>

### 2.3. Κλίμακες μέτρησης

Οι κλίμακες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση των εκδηλώσεων της ΔΑΦ δεν αποτελούν διαγνωστικά εργαλεία, αλλά λειτουργούν συμπληρωματικά της ευρύτερης κλινικής εκτίμησης και της συνεχιζόμενης αξιολόγησης του παιδιού, σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν. Ορισμένα επιλεγμένα εργαλεία μετρήσεων περιγράφονται στον πίνακα 2. Μελέτες που αξιολόγησαν

**Πίνακας 2.** Επιλεγμένες κλίμακες μέτρησης της διαταραχής φάσματος αυτισμού (ΔΑΦ).

Κλίμακες μέτρησης	Χαρακτηριστικά
Autism Diagnosis Interview-Revised (ADI-R)	Κλινικό διαγνωστικό εργαλείο εκτίμησης της ΔΑΦ σε ενήλικες και παιδιά (νοητικής ηλικίας > 18 μηνών). Επικεντρώνεται στη συμπεριφορά σε τρεις περιοχές: αμοιβαιότητα/κοινωνική αλληλεπίδραση, επικοινωνία/γλώσσα, περιορισμένες-επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές/ενδιαφέροντα
Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G)	Ημιδομημένο εργαλείο εκτίμησης της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, της επικοινωνίας, του παιχνιδιού και της χρησιμοποίησης της φαντασίας επάνω σε υλικά, στα άτομα με υποψία ΔΑΦ
Gilliam Autism Rating Scale (GARS/GARS2)	Χρησιμοποιείται από ιατρούς, γονείς και εκπαιδευτικούς, για διάγνωση του αυτισμού σε άτομα ηλικίας 3–22 ετών, καθώς και για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΔΑΦ
Childhood Autism Rating Scale (CARS2)	Χρησιμοποιείται για μέτρηση και ανίχνευση της συμπεριφοράς, διαχωρίζοντας τα παιδιά με ΔΑΦ (>2 ετών) από άλλα παιδιά με αναπτυξιακές διαταραχές και αξιολογεί τη βαρύτητα των προβλημάτων. Η κλίμακα, διαχρονικά, σε μελέτες έχει δείξει αξιοπιστία και εγκυρότητα
Checklist for Autism in Toddlers (CHAT: M-CHAT, M-CHAT/R/F)	Χρησιμοποιείται σε διάφορες αναθεωρημένες εκδόσεις και υποστηρίζεται, σύμφωνα με ορισμένα εμπειρικά ευρήματα, για τη δυναμική του αποτελεσματικότητας για ανίχνευση της ΔΑΦ σε μικρές ηλικίες νηπίων (18–24 μηνών). Η συμβολή του είναι συμπληρωματική στην κλινική αξιολόγηση ή και στην αξιολόγηση δευτέρου επιπέδου
Social Communication Questionnaire/Autism Screening Questionnaire (SCQ)	Ερωτηματολόγιο εκτίμησης ΔΑΦ, που χρησιμοποιείται σε συνεντεύξεις, βασισμένο σε σύγχρονα, αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια
Social Responsiveness (Reciprocity) Scale (SRS)	Ερωτηματολόγιο για γονείς και εκπαιδευτικούς, που μετρά τις κοινωνικές αδυναμίες του παιδιού σε φυσικό, κοινωνικό περιβάλλον, αναφορικά με κοινωνική ετοιμότητα, επεξεργασία πληροφοριών, αμοιβαία επικοινωνία, κοινωνική φοβία/αποφυγή, αυτιστικού τύπου ασχολίες και τάσεις
Autism Behavior Checklist (ABC)	Κλίμακα που χρησιμοποιείται στα σχολεία για μέτρηση της συμπεριφοράς
Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)	Ερωτηματολόγιο που αναπτύχθηκε για τη μελέτη του επιπολασμού του συνδρόμου Asperger και του αυτισμού υψηλής λειτουργικότητας
Asperger Syndrome Diagnostic Scale (ASDS)	Η κλίμακα εξετάζει συγκεκριμένες συμπεριφορές που βοηθούν στην εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης του συνδρόμου Asperger σε παιδιά ηλικίας 5–18 ετών
Childhood Asperger Syndrome Test (CAST)	Ερωτηματολόγιο για γονείς που αξιολογεί παιδιά σχολικής ηλικίας. Παρ' ότι εστιάζει στη διαταραχή Asperger είναι κατάλληλο για τις διαταραχές όλου του φάσματος του αυτισμού

Πηγές: Fernandopulle,<sup>16</sup> Norris & Lecavalier,<sup>17</sup> Sánchez-García et al,<sup>88</sup> Falkmer et al<sup>89</sup>

και έκαναν συγκρίσεις μεταξύ κλιμάκων έδειξαν ανεπαρκή ευαισθησία και αποτελεσματικότητα, ενώ οι αποδείξεις διαγνωστικής εγκυρότητας είναι σπάνιες.<sup>16,17</sup> Σύμφωνα και με την αμερικανική Task Force, οι αποδείξεις για τη διαγνωστική ικανότητα των εργαλείων που χρησιμοποιούνται στη ΔΑΦ είναι ανεπαρκείς και απαιτείται ανάπτυξη περισσότερο ευαίσθητων μέσων.<sup>18</sup>

### 3. ΙΣΤΟΡΙΚΟ, ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

#### 3.1. Πρωταρχικές προσεγγίσεις: αυτισμός και σύνδρομο Asperger

Ο αυτισμός θεωρείται ότι προϋπήρχε πάντα στον ανθρώπινο πληθυσμό, παρ' ότι δεν αναγνωριζόταν ως διακριτή κατάσταση έως τα μέσα του 20ού αιώνα. Ορισμένες αναφορές σε άτομα που σήμερα θα περιλαμβάνονταν στο φάσμα του αυτισμού υπήρξαν από τον 18ο αιώνα.<sup>19</sup> Οι πρωτοπόροι στο πεδίο του αυτισμού Dr Leo Kanner και Dr Hans Asperger ξεκίνησαν, σχεδόν ταυτόχρονα, τις μελέτες τους, από τη δεκαετία του 1930. Ο πρώτος αναφέρθηκε σε κατάσταση «πρώιμου νηπιακού αυτισμού» και αναγνώρισε πρωταρχικά τις κοινωνικές και τις συναισθηματικές βλάβες στον αυτισμό, αν και όχι τις γνωστικές.<sup>20</sup> Το «σύνδρομο Asperger» εκφράστηκε ως «αυτιστική ψυχοπάθεια στην παιδική ηλικία».<sup>21</sup> Πρόκειται για άτομα με σχετική διατήρηση της γλωσσικής ανάπτυξης, αλλά δυσκολίες και ιδιαιτερότητες στην κοινωνική επικοινωνία, κυρίως, με την έννοια της μη αναγνώρισης της προοπτικής του άλλου. Η διαταραχή Asperger, γενικά, θεωρείται ότι αφορά σε άτομα με αυτισμό «υψηλής λειτουργικότητας»,<sup>22</sup> διαφοροποιώντας τα άτομα, συχνά, αναφορικά με τον υψηλότερο δείκτη intelligence quotient (IQ).<sup>23</sup> Παρά τις διαφορές στις θεωρίες τους και οι δύο κλινικοί ιατροί εφάρμοσαν ιατρικά μοντέλα για τον αυτισμό, με σημεία επικάλυψης στις περιγραφές τους.

#### 3.2. Αυτισμός και σχιζοφρένεια

Η κοινωνική απομόνωση, οι στερεοτυπικές συμπεριφορές και η έλλειψη επικοινωνίας ήταν κοινά χαρακτηριστικά, τόσο του παιδικού αυτισμού, όσο και της χρόνιας «αρνητικής» σχιζοφρένειας.<sup>24</sup> Τη δεκαετία του 1960, τα διαγνωστικά κριτήρια του αυτισμού αναφέρονταν σε «παιδική σχιζοφρένεια», «παιδική ψύχωση» ή «πρώιμο νηπιακό αυτισμό».<sup>19</sup> Ωστόσο, παρά την ύπαρξη αξιοσημείωτων ομοιοτήτων μεταξύ του αυτισμού και ενός τύπου σχιζοφρένειας, η κατάσταση του αυτισμού ήταν διαφορετική έναντι όλων των άλλων τύπων παιδικής σχιζοφρένειας.<sup>20</sup> Μετά από ερευνητικά ευρήματα, διαχωρίστηκαν οι παιδικές ψυχώσεις από τη σχιζοφρένεια και ο αυτισμός έπαψε να ταυτίζεται με αυτή.<sup>25,26</sup> Μολαταύτα, το ερευνητικό ενδιαφέρον παραμένει

ενεργό αναφορικά με τις εκδηλώσεις του αυτισμού και της κατανόησης της γνωστικής βάσης της σχιζοφρένειας.<sup>24</sup>

#### 3.3. Γενετική-βιολογική βάση

Η πρωταρχική θεώρηση του αυτισμού, τη δεκαετία του 1940, αφορούσε σε μια κατάσταση με γενετική-βιολογική προέλευση, μια παραδοχή που αναφέρεται και σήμερα διεθνώς.<sup>19,20</sup> Παρ' όλο που το ίδιο διάστημα υπήρχαν αναφορές σε «ψυχρούς» (“refrigerator”) τύπους γονέων, οι οποίοι παρείχαν αρνητικό περιβάλλον στα παιδιά, αργότερα τέτοιες θέσεις ανακατέστηκαν αφού ο τύπος του γονέα δεν μπορούσε να αποτελεί μοναδικό αίτιο του αυτισμού, αλλά ενδεχομένως συμπληρωματικό παράγοντα.<sup>27</sup>

Την επόμενη δεκαετία του 1950 επικράτησε, αρχικά, η αντι-γενετική τάση για τον αυτισμό και υπήρξε προκατάληψη για τους κληρονομικούς παράγοντες. Ωστόσο, μετά την ανακάλυψη της δομής του διπλού έλικα του DNA οι γενετικοί παράγοντες για τον αυτισμό ισχυροποιήθηκαν.<sup>22</sup> Την επόμενη δεκαετία δημοσιεύτηκε η πρώτη επιδημιολογική μελέτη για τον αυτισμό σε μεγάλο δείγμα παιδιών και τα κριτήρια που αναδείχθηκαν ήταν το προφανές έλλειμμα συναισθηματικής επαφής και η επαναλαμβανόμενη «τελετουργική» συμπεριφορά.<sup>28</sup> Την ίδια δεκαετία, παρά τον σκεπτικισμό για τα οργανικά αίτια του αυτισμού, υποστηρίχθηκε η βιολογική προέλευση έναντι της ψυχογενούς.<sup>27,29</sup> Στη συνέχεια, οι αρχικές περιγραφές των ανωμαλιών και της επιληψίας σε παιδιά με αυτισμό αποτέλεσαν τις πρώτες αναγνωρισμένες αποδείξεις για τα νευροβιολογικά του αίτια.<sup>30</sup> Τις επόμενες δεκαετίες, η αποδοχή της βιολογικής προέλευσης του αυτισμού αυξήθηκε, αφού σε επιδημιολογικές έρευνες παρατηρήθηκε επιπολασμός του αυτισμού σε παιδιά με σύνδρομο συγγενούς ερυθράς κατά 200 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και αναγνωρίστηκε, επίσης, ο κληρονομικός παράγοντας που καθοδήγησε τις πρώτες μελέτες σε δίδυμα αδέρφια.<sup>29,31</sup> Στο τέλος της δεκαετίας του 1970 εισήχθη η θεώρηση του «αυτιστικού φάσματος» και η λεγόμενη «τριάδα των βλαβών»: αδυναμία κοινωνικής αλληλεπίδρασης, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά αντί φαντασίας και έλλειμμα γλωσσικής ανάπτυξης, οι οποίες αποδόθηκαν σε οργανική εγκεφαλική βλάβη.<sup>32</sup> Τη δεκαετία του 1990 συσχετίστηκε η λήψη της φαρμακευτικής ουσίας θαλιδομίδης κατά την κύηση με τον αυτισμό, υποστηρίζοντας νευροαναπτυξιακή βλάβη κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης.<sup>33</sup>

#### 3.4. Ψυχαναλυτική προσέγγιση

Η ψυχαναλυτική προσέγγιση του αυτισμού αναδύθηκε από το τέλος της δεκαετίας του 1950, βασιζόμενη στις

προηγούμενες αναφορές σε «ψυχρούς γονείς».<sup>27</sup> Στις ΗΠΑ, την εποχή εκείνη, ο αυτισμός θεωρείτο ψυχολογική και συναισθηματική διαταραχή, καθώς η γενετική εκδοχή θα μπορούσε να καθοδηγήσει σε μια στάση ματαίωσης στη θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>22</sup> Αυτή η θεώρηση ισχυροποιήθηκε αργότερα, εστιάζοντας στην πρώιμη συναισθηματική αποστέρηση του παιδιού από τους γονείς, ενοχοποιώντας ιδιαίτερα τη μητέρα.<sup>34</sup> Υποστηρίχθηκε, επίσης, ότι τα παιδιά με αυτισμό θα έπρεπε να αποχωρίζονται από τους γονείς τους, θέση που σήμερα δεν γίνεται αποδεκτή από τους περισσότερους επαγγελματίες.<sup>19</sup> Σε αντίθεση με τη νότια Ευρώπη, όπου υπάρχει μια περισσότερο ιατρική προσέγγιση, στη βόρεια Ευρώπη οι ψυχαναλυτικές ιδέες για τον αυτισμό παραμένουν ισχυρές,<sup>22</sup> λόγω της απουσίας πλήρους γνώσης των νευρολογικών μηχανισμών.

### 3.5. Γνωστική θεώρηση

Από τη δεκαετία του 1960, εμπεριστατωμένες μελέτες έδειξαν ότι πρωταρχική βλάβη στον αυτισμό ήταν το γνωστικό έλλειμμα, ενώ οι κοινωνικές και οι συμπεριφορικές ανωμαλίες αναδύονταν ως δευτερεύουσες συνέπειες.<sup>35</sup> Και άλλες έρευνες αργότερα παρείχαν μια αυστηρά αναπτυξιακή και νευρολογική φύση του αυτισμού έναντι της ψυχογενούς διαταραχής, και κατέδειξαν τον παράγοντα της γνωστικής δυσλειτουργίας ως πρωταρχικό, σε αντίθεση με την έμφαση που δόθηκε στα συναισθηματικά και κοινωνικά ελλείμματα.<sup>22</sup> Σύμφωνα με μια κεντρική μελέτη της γνωστικής ψυχολογίας, ο αυτισμός θεωρήθηκε μια αποτυχημένη αποκωδικοποίηση του νοήματος των πληροφοριών και σημειώθηκε ένας φιλοσοφικός προσανατολισμός του: ως «καθρέφτης της φύσης», μεταφορικά, ο αυτισμός αποτελούσε μια διαστρεβλωμένη αντανάκλαση.<sup>36,37</sup>

### 3.6. Αναπτυξιακή προσέγγιση και ψυχοπαθολογία

Η μελέτη της ΔΑΦ συνδέεται, ιδιαίτερα, με αναπτυξιακά ζητήματα, καθώς η διάγνωσή της πραγματοποιείται πρωταρχικά στη μικρή ηλικία και η διάχυση συνεχίζεται επιδρώντας ουσιαστικά σε όλες τις διαστάσεις της λειτουργικότητας, συνδεδεμένη συχνά με καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Στην έρευνα, τα πλέον συνήθη ερωτήματα είναι πώς διαφέρουν τα άτομα με αυτισμό από άλλα άτομα και ποια είναι τα ιδιαίτερα αίτια που προκαλούν αυτές τις διαφοροποιήσεις, ενώ υπάρχουν διαφορές και στα διάφορα στάδια ανάπτυξης (βρεφικό, παιδικό, εφηβικό ή ενήλικο).<sup>38</sup>

Στην οπτική της αναπτυξιακής ψυχοπαθολογίας, για την εξέλιξη της ΔΑΦ είναι κρίσιμα τα πρώτα έτη της ζωής. Ωστόσο, ο ρόλος της αναπτυξιακής ψυχοπαθολογίας σπάνια αναγνωρίστηκε, λόγω δυσχέρειας πρόσβασης σε παιδιά

προνηπιακής ηλικίας.<sup>39</sup> Με μια αναπτυξιακή-συμπεριφορική προσέγγιση στον πρώιμο αυτισμό, θεωρείται ότι η διερεύνηση της γνωστικής και της νευροκινητικής ανάπτυξης από τη γέννηση έως το 2ο έτος της ζωής θα μπορούσε να δια φωτίσει τα αίτια.<sup>39</sup> Όπως υποστηρίζεται, παρά την καθυστερημένη ανάπτυξη και τις ιδιαίτερες βλάβες στις δύο βασικές λειτουργίες (επικοινωνιακή πρόθεση και έκφραση μέσω συμβόλων), τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν αναπτυξιακή πρόοδο σε αυτούς τους τομείς, με τη γνωστική τους ωρίμανση.<sup>8</sup> Με μια αναπτυξιακή-συμπεριφορική προσέγγιση στον πρώιμο αυτισμό, θεωρείται ότι η διερεύνηση της γνωστικής και της νευροκινητικής ανάπτυξης από τη γέννηση έως το 2ο έτος της ζωής θα μπορούσε να δια φωτίσει τα αίτια.<sup>39</sup> Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση στα πρώτα στάδια της ζωής θα ήταν δυνατόν να καθοδηγήσει πιθανές παρεμβάσεις διακοπής της εξελικτικής διαδικασίας του αυτισμού.<sup>39</sup>

### 3.7. Νευρολογικά και γονιδιακά αίτια

Όπως προαναφέρθηκε, ο αυτισμός συνδέθηκε με κληρονομικά και προγεννητικά αίτια (π.χ. δίδυμοι, συγγενής ερυθρά). Η επεξήγηση του αυτισμού σε νευροβιολογικό ή νευροψυχολογικό επίπεδο αφορά στη σύνδεσή του με βλάβες στη δομή του εγκεφάλου και στις επιδράσεις αυτών στη συμπεριφορική λειτουργία.<sup>38</sup> Η «τριάδα των μειονεγιών» αναφέρεται σε λεκτική, μη λεκτική και επινοητική λειτουργία, που σχετίζεται με νευρολογικές βλάβες, με επιβεβαιωμένη την εγκεφαλική ανωμαλία, αν και όχι τη φύση της.<sup>40</sup>

Τις δεκαετίες του 1980–1990 το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάστηκε στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου, εφόσον τα άτομα με αυτισμό, κατά 50%, παρέμεναν χωρίς δεξιότητες ομιλίας. Οι ανωμαλίες του δεξιού ημισφαιρίου εμφανίστηκαν ως πηγές της μη λεκτικής επικοινωνίας που προκαλούσε σοβαρά προβλήματα.<sup>22</sup> Σε έρευνα ιστο-ανατομικής εξέτασης του εγκεφάλου νηπίων με αυτισμό παρουσιάστηκαν νευρολογικές συσχετίσεις και, συγκεκριμένα, κύτταρα στον ιππόκαμπο, στο υπόθεμα και στην αμυγδαλή που ήταν περισσότερο στενά τοποθετημένα και μειωμένου μεγέθους.<sup>41</sup> Επόμενη νευροπαθολογική έρευνα σε 6 άτομα με αυτισμό έδειξε ότι τα 4 είχαν ασυνήθιστα μεγάλο και βαρύ εγκεφαλικό ιστό και διαπιστώθηκαν ανωμαλίες στον φλοιό, ενώ η ανάπτυξη του εγκεφάλου ήταν ραγδαία κατά το πρώτο έτος της ζωής.<sup>42</sup> Και άλλα ευρήματα ατόμων με αυτισμό έδειξαν ανωμαλίες στην παρεγκεφαλίδα, με ελατώσεις της πυκνότητας των κυττάρων Purkinje.<sup>43</sup>

Επόμενες έρευνες του εγκεφάλου στη ΔΑΦ σημείωσαν εξαιρετική πρόοδο, ιδιαίτερα λόγω της εξέλιξης της ηλεκτρονικής τεχνολογίας. Μέσω της μαγνητικής τομογραφίας

σε άτομα με αυτισμό διαπιστώθηκαν δομικές ανωμαλίες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.<sup>44</sup> Άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε ηλεκτρονική σάρωση του εγκεφάλου εφήβων ανδρών με σύνδρομο Asperger, για παρατήρηση των αλλαγών κατά τη διάρκεια ενός παιχνιδιού αλληλεπίδρασης, παρουσίασε έναν διαφορετικό, μηχανικό τρόπο αλληλοσύνδεσης και αντίδρασης στο συγκεκριμένο δείγμα ατόμων.<sup>45</sup> Ακόμη, ένα από τα νεότερα μοντέλα της Νευροεπιστήμης, οι κατοπτρικοί νευρώνες, εξετάζονται σε άτομα με αυτισμό, με αναφορές στην αδυναμία των ατόμων αυτών για αντανάκλαση των εκφράσεων και των αισθημάτων των άλλων και για συναισθηματική σύνδεση.<sup>22</sup>

#### 4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

##### 4.1. Επικράτηση

Το 2010 η συχνότητα της ΔΑΦ είχε παρουσιάσει άνοδο κατά 100 φορές, έναντι του 1966, γεγονός που οφειλόταν κυρίως στην ανάπτυξη των διαγνωστικών εργαλείων, στην ευρύτητα του φάσματος-ταξινόμησης της ΔΑΦ, στο αυξημένο επιστημονικό ενδιαφέρον και στη βαθύτερη κατανόηση της διαταραχής. Ταυτόχρονα, γίνεται αποδεκτή και η ενεργοποίηση της ΔΑΦ οφειλόμενη σε περιβαλλοντικούς κινδύνους.<sup>46</sup> Σήμερα, η ΔΑΦ αποτελεί την πλέον συνήθη αναπτυξιακή διαταραχή. Παρ' όλο που υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις του επιπολασμού μεταξύ των μελετών, η επικράτησή της παγκόσμια υπολογίζεται σε 1:59 παιδιά (έναντι 1:166, το 2004).<sup>5</sup> Μελέτες στην Ευρώπη, στην Ασία και στη βόρεια Αμερική δείχνουν μέσο επιπολασμό της ΔΑΦ από 1–3% σε παιδιά και εφήβους και η διαταραχή αφορά περίπου σε 7,6 ανά 1.000 άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο.<sup>7,47</sup> Θεωρείται πρωταρχικό αίτιο ανικανότητας σε παιδιά <5 ετών, αντιστοιχώντας σε 111 προσαρμοσμένα λόγω αναπηρίας έτη ζωής ανά 100.000 του παγκόσμιου πληθυσμού.<sup>48,49</sup> Στην Ελλάδα, η συχνότητα διάγνωσης του αυτισμού, με στοιχεία έτους 2004, εκτιμήθηκε σε 1/42 αγόρια και σε 1/189 κορίτσια.<sup>50</sup>

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ΔΑΦ δεν γνωρίζει γεωγραφικά ή κοινωνικά όρια. Οι δείκτες επικράτησης δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ γεωγραφικών χωρών, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, όπου σημειώθηκαν πολύ μικρότεροι δείκτες, χωρίς να έχουν αιτιολογηθεί οι διαφοροποιήσεις.<sup>22</sup> Εξ αιτίας της ομοιότητας της συμπεριφοράς των παιδιών με ΔΑΦ μεταξύ χωρών με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθως υπερτονίζονται τα προγεννητικά βιολογικά αίτια, ενώ θεωρείται απίθανη η εκδοχή της αιτιολόγησης του φαινομένου μέσω ψυχολογικών/κοινωνικών ή πολιτισμικών παραγόντων. Εν τούτοις, σε αρκετές μελέτες παρουσιάστηκαν υψηλότεροι

δείκτες διάγνωσης σε παιδιά μεταναστών έναντι παιδιών γηγενών. Συγκεκριμένα, υψηλότεροι ήταν οι δείκτες αυτισμού σε παιδιά αστικών περιοχών, οι γονείς των οποίων είχαν γεννηθεί σε «εξωτικές» χώρες, συγκριτικά με παιδιά των οποίων οι γονείς είχαν γεννηθεί στη Σουηδία.<sup>51</sup> Οι επεξηγήσεις μέσω της μητρικής μετανάστευσης παραπέμπουν σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ ιογενών λοιμώξεων στη χώρα προέλευσης και της γενετικής προδιάθεσης, που αυξάνουν τον κίνδυνο αυτισμού.

Αντικρουόμενα ήταν τα ευρήματα μελετών στη βόρεια Αμερική, αναδεικνύοντας τόσο εθνικές-φυλετικές ανισότητες στη διάγνωση της ΔΑΦ, όσο και όμοιους δείκτες επικράτησης σε παιδιά μεταναστών και σε παιδιά γηγενών. Μια πρόσφατη ανασκόπηση ευρωπαϊκών μελετών ανέδειξε υψηλότερους δείκτες επικράτησης της ΔΑΦ μεταξύ παιδιών μεταναστών (εκτός Ευρωπαίων, κυρίως από Αφρική, νότια Αμερική), συγκριτικά με τα παιδιά γηγενών, πιθανόν όμως επιδρούσαν και άλλοι διάφοροι συγχυτικοί (γενετικοί-περιβαλλοντικοί) παράγοντες.<sup>52</sup> Στις μη ανεπτυγμένες χώρες, η διάγνωση της ΔΑΦ καθυστερεί έναντι των ανεπτυγμένων χωρών, ενώ οι δείκτες επικράτησής της στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος δεν μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια.<sup>3</sup>

##### 4.2. Φύλο και νοημοσύνη

Η ΔΑΦ είναι 3–4 φορές συχνότερη στα αγόρια έναντι των κοριτσιών και τα κορίτσια παρουσιάζουν λιγότερο εμφανή συμπτώματα, συγκριτικά με τα αγόρια.<sup>53</sup> Οι μελέτες δείχνουν συνδέσεις της ΔΑΦ με διάφορα επίπεδα διανοητικής ανικανότητας, έχοντας κοινό υπόστρωμα,<sup>54</sup> παρ' ότι σχεδόν τα μισά παιδιά με ΔΑΦ μπορεί να έχουν ίσο ή υψηλότερο του μετρίου δείκτη IQ.<sup>7</sup> Παλαιότερη έρευνα έδειξε ότι η μέτρηση του IQ σε παιδιά με ΔΑΦ ήταν ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας των λειτουργικών δεξιοτήτων και των σχολικών επιδόσεών τους, ότι τα περισσότερα παιδιά με αυτισμό είχαν μετρήσεις IQ κάτω του μετρίου και ότι, σε περιπτώσεις παιδιών υψηλότερου IQ, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούσαν να βοηθήσουν στην άνοδό του.<sup>55</sup>

Σε άλλη μελέτη αναδείχθηκε η επικρατέστερη εκδήλωση του αυτισμού στον ανδρικό εγκέφαλο και ορισμένα βιολογικά ευρήματα, όπως αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, υποστήριξαν αυτή τη θέση.<sup>56</sup> Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν, επίσης, σε προηγούμενες αντιλήψεις για άνδρες με καταστάσεις αυτισμού ή με σύνδρομο Asperger, που είχαν καλές επιδόσεις στον ηλεκτρονικό προγραμματισμό και στα μαθηματικά, ενώ οι γυναίκες διέφεραν, με σημαντικά καλύτερες εκδηλώσεις ενσυναίσθησης.<sup>22</sup> Σε πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι παρά τη συχνότερη διάγνωση ανδρών με ΔΑΦ, υπάρχουν αναλογικά λιγότερες γυναίκες με ΔΑΦ στα υψηλότερα επίπεδα μετρήσεων IQ, συγκριτικά

με τους άνδρες.<sup>57</sup> Γυναίκες με ΔΑΦ και μέτριο IQ παρουσιάζουν καλύτερη λειτουργική, κοινωνική συμπεριφορά και λιγότερο στερεοτυπικές εκδηλώσεις, έναντι των ανδρών, οπότε παραπέμπονται για διάγνωση πιο σπάνια. Επίσης, οι γυναίκες τείνουν να έχουν υψηλότερες λεκτικές ικανότητες, ενώ οι άνδρες παρουσιάζουν συχνότερα συμπεριφορές υπερκινητικότητας και επιθετικότητας που υποκινούν περισσότερο την κλινική διάγνωση της ΔΑΦ.<sup>57</sup>

#### 4.3. Συννοσηρότητες

Η ΔΑΦ συχνά συνοδεύεται από άλλες αναπτυξιακές, ψυχιατρικές, νευρολογικές και γενετικές διαγνώσεις. Η συνύπαρξη της ΔΑΦ με μία ή περισσότερες άλλες αναπτυξιακές διαταραχές ανέρχεται σε ποσοστό 83%, ενώ με ψυχιατρικές καταστάσεις σε 10%.<sup>7</sup> Συγκεκριμένα, μεταξύ των συννοσηροτήτων αναφέρονται: φυσικές και παθολογικές (π.χ. ακουστική και οπτική ανικανότητα, νευρομυϊκά, γαστρεντερικά προβλήματα, διαταραχές του ανοσοποιητικού κ.ά.), προβλήματα ψυχικής υγείας (π.χ. κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχή ύπνου κ.ά.) και νευρολογικά, νευροαναπτυξιακά και συμπεριφορικά προβλήματα (π.χ. επιληψία, οζώδης σκλήρυνση, ερπητική εγκεφαλίτιδα, διαταραχή προσοχής, υπερδραστηριότητα, μαθησιακές δυσκολίες κ.ά.).<sup>19</sup>

Ο υπαρκτός κίνδυνος από το σύνδρομο συγγενούς ερυθράς διερευνάται επειδή, σε παγκόσμιο επίπεδο, εξακολουθεί να προσβάλλεται το 5% των εγκύων γυναικών, εφόσον ο εμβολιασμός δεν καλύπτει πλήρως τα άτομα και εξ αιτίας των κοινών κλινικών ευρημάτων μεταξύ ΔΑΦ και συγγενούς ερυθράς. Και στις δύο καταστάσεις μπορεί να αναπτυχθεί διαβήτης τύπου 1 σε νεαρούς ενήλικες, όπως και όμοια νευροπαθολογία, εγκεφαλίτιδα και εγκεφαλικές αλλαγές που επιδρούν στο ανοσοποιητικό σύστημα.<sup>58</sup> Ιδιαίτερα, η επιληψία υπολογίζεται ότι είναι συχνή στον αυτισμό (περίπου 30%) ή, αντίστροφα, 46% των ατόμων με επιληψία πάσχουν και από ΔΑΦ. Επίσης, η κινητική δυσλειτουργία επικρατεί κατά 90% στα γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με τον αυτισμό και οι διαταραχές ύπνου είναι συνηθέστερες στη ΔΑΦ, συγκριτικά με άλλες διαταραχές, με συχνότητα που κυμαίνεται από 44–83%. Παραμένει το ερώτημα εάν αυτές οι συννοσηρότητες μπορεί να αποτελούν αίτια της ΔΑΦ ή είναι επιφαινόμενα της διαταραχής.<sup>59</sup>

#### 4.4. Κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις

Στις ΗΠΑ, υπολογίζεται ότι το συνολικό ετήσιο κόστος αντιμετώπισης των παιδιών με ΔΑΦ κυμαίνεται μεταξύ 11,5–60,9 δις \$, γεγονός που αποτελεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση, αντιπροσωπεύοντας ποικίλα άμεσα και

έμμεσα κόστη ιατρικής φροντίδας, ειδικής εκπαίδευσης, απώλειας ωρών εργασίας, παραγωγικότητας γονέων κ.λπ. Συγκεκριμένα, τα παιδιά και οι έφηβοι με ΔΑΦ έχουν μέσα ετήσια έξοδα που υπερβαίνουν εκείνα των άλλων παιδιών κατά 4,1–6,2 φορές, ανερχόμενα σε 4.110–6.200 \$ ετησίως για κάθε παιδί με ΔΑΦ. Άλλες εκτιμήσεις αναφέρουν δαπάνη 10.709 \$ για κάθε παιδί με ΔΑΦ, 6 φορές υψηλότερη εκείνης των άλλων παιδιών. Επί πλέον των ιατρικών θεραπειών, η εντατική συμπεριφορική παρέμβαση κοστίζει 40.000–60.000 \$ ετησίως για κάθε παιδί με ΔΑΦ.<sup>7</sup>

Από την πλευρά των κοινωνικών επιπτώσεων, η ΔΑΦ μπορεί να μειώσει σημαντικά την ικανότητα ανταπόκρισης των ατόμων σε καθημερινές δραστηριότητες και την ικανότητα κοινωνικής συμμετοχής. Αρνητικές είναι οι επιδράσεις στα εκπαιδευτικά και στα κοινωνικά επιτεύγματα των ατόμων, όπως και στις επαγγελματικές ευκαιρίες. Ενώ ορισμένα άτομα με ΔΑΦ μπορούν να ζήσουν ανεξάρτητα, άλλα έχουν σημαντικές ανικανότητες και ανάγκη ισχυρής υποστήριξης, εφ' όρου ζωής. Οι απαιτήσεις μπορεί να είναι εξαιρετικά υψηλές, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου είναι δύσκολη η πρόσβαση σε υπηρεσίες φροντίδας ή όταν οι υποστηρικτικές και οι εκπαιδευτικές υπηρεσίες είναι ανεπαρκείς.<sup>3</sup>

#### 4.5. Αντιμετώπιση

Η ΔΑΦ αφορά σε μια χρόνια κατάσταση. Η αντιμετώπιση της αποτελεί έργο διεπιστημονικής ομάδας εμπειρών κλινικών επαγγελματιών, όπως παιδοψυχιάτρων, εξειδικευμένων παιδιάτρων αναπτυξιακής παθολογίας, κοινωνικών λειτουργών, ειδικών παιδαγωγών κ.ά. Θεωρείται ότι, εφόσον ένα παιδί ηλικίας 9–15 μηνών μπορεί να τύχει θεραπείας, είναι πιθανόν να εξέλθει από την τροχιά της ΔΑΦ.<sup>38</sup> Οι πρώιμες παρεμβάσεις πιστεύεται ότι μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ανάπτυξη ενός παιδιού με ΔΑΦ και αυτές περιλαμβάνουν εκμάθηση δεξιοτήτων ομιλίας, κινητικότητας και αλληλεπίδρασης με άλλους.<sup>7</sup>

Καθώς η αιτιοπαθογένεια της ΔΑΦ δεν είναι σαφής και δεν υπάρχουν βιολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες, δεν υπάρχει ούτε συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Υπάρχουν όμως φάρμακα που ενδέχεται να συνδράμουν στη λειτουργικότητα των ατόμων (π.χ. στην αδυναμία συγκέντρωσης, στην κατάθλιψη ή στις επιληπτικές κρίσεις).<sup>7</sup> Παραδείγματα είναι οι ουσίες που μετατρέπουν τους νευροδιαβιβαστές σεροτονίνης, για μείωση των επαναληπτικών συμπεριφορών και της αγχώδους ανησυχίας, και τα αντιψυχωσικά φάρμακα για την ελάττωση των συμπτωμάτων.<sup>60</sup>

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν συμπεριφορικές και επικοινωνιακές προσεγγίσεις, διατροφική αγωγή και συ-

μπληρωματικά εναλλακτικά φάρμακα. Διαχρονική μελέτη σε άτομα με ΔΑΦ έδειξε βελτιώσεις σε όλα τα επίπεδα ανάπτυξης, συνδεόμενες με εντατικές παρεμβάσεις και ισχυρά κοινωνικά-οικογενειακά δίκτυα.<sup>61</sup> Συχνότερη είναι η αντιμετώπιση της ΔΑΦ με βάση τη συμπεριφορά και, στην πράξη, επικρατεί η εντατική συμπεριφορική θεραπεία που συνδέεται με βελτιώσεις σε γλωσσικές και λεκτικές δεξιότητες.<sup>4</sup> Επίσης, στα μικρά παιδιά οι προσεγγίσεις διαμοιρασμού της προσοχής καθοδηγούν σε βελτιωμένες δεξιότητες. Στα μεγαλύτερα παιδιά, θετικά είναι τα αποτελέσματα της γνωστικής συμπεριφορικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της ανησυχίας-άγχους.<sup>62</sup>

Στις ερευνητικές ανασκοπήσεις τα ευρήματα βασίζονται, κατά πολύ, σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας αναφέροντας ότι η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία μπορεί να αποδειχθεί ακατάλληλη για άτομα με ΔΑΦ χαμηλής λειτουργικότητας, δεδομένης της περιορισμένης λεκτικής τους ικανότητας.<sup>63</sup> Σε τέτοια άτομα, περισσότερο αποτελεσματικές ήταν οι συμπεριφορικές θεραπείες που χρησιμοποιούσαν πρακτικές απευαισθητοποίησης και ενίσχυσης. Επομένως, οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται κατάλληλα, ανάλογα με τη χαμηλή ή την υψηλή λειτουργικότητα των ατόμων με ΔΑΦ.

Παρότι υπάρχουν ισχυρισμοί πως κάποια άτομα με ΔΑΦ αποκαταστάθηκαν πλήρως, διαχρονικά η γενική αντίληψη μεταξύ επαγγελματιών είναι ότι η πλήρης ίαση από τη ΔΑΦ είναι απίθανη.<sup>38</sup> Εν τούτοις, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι τα άτομα με αυτισμό μπορούν να εκπαιδευτούν. Μια εκπαιδευτική μέθοδος που αρχικά εφαρμόστηκε στις ΗΠΑ, από τις δεκαετίες 1970–1980, είναι η «διευκόλυνση της επικοινωνίας» (facilitated communication), η οποία εμφάνισε θετικά αποτελέσματα σε άτομα με ΔΑΦ, μέτριας ή χαμηλής νοητικής ικανότητας.<sup>22</sup> Άλλη μέθοδος που θεωρείται αποτελεσματική είναι το εξατομικευμένο πρόγραμμα Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children, που χρησιμοποιεί οπτικό υλικό, αποβλέποντας σε συνεκτική ψυχοπαιδαγωγική μεταχείριση του παιδιού με ΔΑΦ. Επίσης, εφαρμόζεται το σύστημα Picture Exchange Communication System, όπου το παιδί διδάσκεται σχετικά με την ανταλλαγή εικόνων ή συμβόλων με άλλους.<sup>64</sup>

Από την άλλη πλευρά, οι σύγχρονες διεθνείς τάσεις της εκπαιδευτικής πολιτικής για παιδιά με ειδικές εκπαιδευτικές ανάγκες προσανατολίζονται σε «συμπεριληπτική εκπαίδευση», η οποία κατέχει μια ολιστική οπτική συνεκπαίδευσης όλων των παιδιών στο ίδιο σχολείο για λόγους σχολικής-κοινωνικής συμπερίληψης και άρσης της περιθωριοποίησης.<sup>64</sup> Εν τούτοις, η κατανόηση των αναγκών των παιδιών με ΔΑΦ και οι συνθήκες βελτίωσής τους απαιτούν διαχείρισή τους

σε ατομική βάση, δεδομένης, επίσης, της ελλιπούς ειδικής κατάρτισης των εκπαιδευτικών.<sup>22</sup> Προτάσσεται επομένως ο σχεδιασμός εξατομικευμένων παρεμβάσεων, μέσω συστηματικής πληροφόρησης από ποικίλες αξιολογήσεις, καθώς κρίσιμη είναι η κατάλληλη επαγγελματική κατάρτιση του ιατρικού και του λοιπού προσωπικού.<sup>54</sup>

## 5. ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Λόγω περιορισμένων κλινικών και επιδημιολογικών ενδείξεων όσον αφορά στην αιτιολογία της ΔΑΦ, η έρευνα επικεντρώθηκε στην καλύτερη κατανόηση και προώθηση της πρόβλεψης κινδύνου και της πρόληψής της.<sup>49</sup> Η αιτιολογία της ΔΑΦ πιστεύεται ότι είναι πολυπαραγοντική, με διάφορες γενετικές προδιαθέσεις και μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου να αλληλεπιδρούν και να συμβάλλουν στην ανάπτυξή της.<sup>48,65–68</sup>

Στις σύγχρονες μελέτες του γονιδιώματος ανακαλύφθηκαν συγκεκριμένες γονιδιακές βλάβες που συνδέθηκαν με άμεση πρόκληση αυτισμού (κατά 1%),<sup>69</sup> ή με πιθανή προδιάθεση για αυτισμό ή με επίδραση στην ανάπτυξη εγκεφαλικών δομών, υπεύθυνων για τη γλώσσα.<sup>70</sup> Ως βιοϊατρικό αίτιο του αυτισμού αναφέρεται το εύθραστο Χ-σύνδρομο (fragile X syndrome, FXS). Πρόκειται για χρωμοσωμική ανωμαλία που επηρεάζει περισσότερο τα αγόρια, έναντι των κοριτσιών, το οποίο σχετίζεται συχνά με νοητική υστέρηση.<sup>71</sup> Σε άλλη έρευνα, υπήρξαν ισχυρές ενδείξεις ότι οι περισσότερες περιπτώσεις αυτισμού ενδέχεται να οφείλονται σε λάθη του ανθρώπινου DNA, που συνέβαιναν τυχαία, περισσότερο από την πιθανότητα να είχαν κληρονομική βάση, συστήνοντας έτσι παράγοντες αυξημένου κινδύνου.<sup>72</sup> Τα εν λόγω ευρήματα παρέχουν απτές συνδέσεις μεταξύ γονιδίων, εγκεφάλου και συμπεριφοράς, συνεπώς και διαγνωστικές δυνατότητες στα πρώτα στάδια της ζωής των ατόμων με αυτισμό. Σήμερα, είναι επικρατέστερη η γενετική θεώρηση της ΔΑΦ, με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες να κατέχουν σημαντικό ρόλο.<sup>4</sup> Ήδη από τη δεκαετία του 1970 εξετάστηκαν πολλά περιστατικά συγγενούς ερυθράς που προκαλούσαν αυτισμό.<sup>31,73</sup> Ο κίνδυνος αυτός αντιμετωπίζεται μέσω εμβολιασμού (μολονότι όχι παντού), αν και ο εμβολιασμός δεν παρέχει πλήρη προστασία.<sup>58</sup> Τα ευρήματα για τη σύνδεση της ΔΑΦ με προσβολή των εγκύων γυναικών από άλλες μολυσματικές νόσους, ή από τον ιό ή το εμβόλιο της γρίπης δεν είναι ισχυρά στις πιο πρόσφατες έρευνες.<sup>74–76</sup> Οι παλαιότεροι ισχυρισμοί ότι ορισμένα εμβόλια στα παιδιά, όπως το εμβόλιο για πρόληψη της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς (γνωστό ως measles, mumps, rubella, MMR), συνδέονταν με τον αυτισμό έχουν διαψευστεί από πολλές και ανεξάρτητες μελέτες.<sup>77–80</sup> Σε παλαιότερη μελέτη, ένα ποσοστό, περίπου



10%, παιδιών που είχαν μεγαλώσει σε ορφανοτροφεία στη Ρουμανία, τα οποία στη συνέχεια υιοθετήθηκαν, είχαν κάποια χαρακτηριστικά αυτισμού, εξηγώντας την πιθανή συσχέτιση με την παρατεταμένη μοναχικότητα, τις μη ευνοϊκές συνθήκες ανάπτυξης δεσμών και σχέσεων στο ορφανοτροφείο, καθώς και με γνωστικές βλάβες.<sup>81</sup> Από τη δεκαετία του 1980, μελέτες συνέδεσαν τον παιδικό αυτισμό με τη μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας, ένα εύρημα που προκάλεσε ερωτηματικά αναφορικά με γεννητικές μεταλλάξεις και παρουσία άλλων παραγόντων κατά την κύηση.<sup>82,83</sup> Σε άλλες μελέτες αναδείχθηκαν και άλλοι περιγενετικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες ανάπτυξης ΔΑΦ, όπως η πιθανή μεταφορά στο έμβρυο συγκεκριμένων αυτο-αντισωμάτων του πλάσματος των μητέρων, κατά την πρώιμη νευροαναπτυξιακή περίοδο,<sup>84</sup> η χρήση ορισμένων φαρμάκων κατά την κύηση, όπως η θαλιδομίδη,<sup>33</sup> το βαλπροϊκό οξύ<sup>85</sup> και οι αντικαταθλιπτικές ουσίες της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs).<sup>86</sup> Τοξικές ουσίες στο περιβάλλον που αναφέρονται στη μόλυνση του περιβάλλοντος, στις εκπομπές αερίων, στο κάπνισμα, σε βαρέα μέταλλα, σε φυτοφάρμακα κ.ά. διερευνώνται, επίσης, αναφορικά με την ανάπτυξη της ΔΑΦ. Οι σχετικές μελέτες βρίσκονται σε πολύ πρώιμα στάδια και απαιτείται περισσότερο εκτεταμένο μελλοντικό ερευνητικό έργο.<sup>4</sup>

Σε πρόσφατη ανασκόπηση των σχετικών συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων τύπου «ομπρέλα», αξιολογήθηκε η επιδημιολογική αξιοπιστία και εγκυρότητα όλων των προτεινόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για τη ΔΑΦ που υπάρχουν στη βιβλιογραφία.<sup>87</sup> Ανάμεσα στους 119 διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν, μόνο μερικοί, και συγκεκριμένα η μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας, η χρόνια υπέρταση της μητέρας, η υπέρταση κύησης, το υπερβολικό βάρος της μητέρας πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης, η προεκλαμψία, η μητρική αντικαταθλιπτική αγωγή πριν από την εγκυμοσύνη και η χρήση SSRIs κατά τη διάρκεια της κύησης, συνδέθηκαν με πειστικά τεκμήρια με αυξημένο κίνδυνο για ΔΑΦ και χωρίς ενδείξεις μεροληψίας.<sup>87</sup> Αν και τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι απόγονοι των μητέρων μεγαλύτερης

ηλικίας (≥35 έτη), που επίσης έχουν ορισμένα μεταβολικά σύνδρομα και ίσως να εμφανίζουν ψυχιατρικές διαταραχές, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑΦ. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν είναι σημαντικοί, και, συνεπώς, εξακολουθεί να υπάρχει κάποια αβεβαιότητα στα αποτελέσματα.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρόλο που κατά την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην έρευνα στο πεδίο της ΔΑΦ, εξακολουθούν να παραμένουν κενά στη γνώση, καθώς και διάφορες μεθοδολογικές προκλήσεις, όπως είναι η ανάπτυξη έγκυρων και αξιόπιστων προσεγγίσεων για τη βελτίωση της διάγνωσης και της παροχής υπηρεσιών των προσβεβλημένων ατόμων σε πολιτισμούς με διαφορετικές υποδομές δημόσιας υγείας. Συνεπώς, είναι αναγκαία η συλλογή περισσότερων δεδομένων σχετικά με την κατανομή των κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών, καθώς και των πιθανών παραγόντων κινδύνου και βιοδεικτών της ΔΑΦ σε μεγαλύτερα δείγματα, αντιπροσωπευτικά των διαφόρων πληθυσμών. Επίσης, διάφορες περιβαλλοντικές εκθέσεις οι οποίες έχουν γνωστές επιδράσεις στο νευρικό σύστημα, περιλαμβανομένων των πιθανών ενδοκρινικών διαταρακτών, όπως οι φθαλικές ενώσεις και οι φαινόλες που χρησιμοποιούνται σε πλαστικά προϊόντα και φυτοφάρμακα, θα ήταν σκόπιμο να εξεταστούν σε περαιτέρω έρευνες. Εξ ίσου σημαντική είναι η συνεχής ενημέρωση και ευαισθητοποίηση όλων των επαγγελματιών υγείας αλλά και του ευρύτερου κοινού, με στόχο τη βέλτιστη αντιμετώπιση του φαινομένου. Η κατανόηση της ΔΑΦ, η οποία στο παρελθόν θεωρήθηκε μια σπάνια κατάσταση ψυχογενούς προέλευσης, ως διαταραχή με πολύπλοκη γενετική προδιάθεση και πολλαπλές πιθανές αιτιολογίες έχει επηρεάσει τον σχεδιασμό της τρέχουσας επιδημιολογικής έρευνας. Παρά το γεγονός ότι αυτή η πραγματικότητα καθιστά τη μελέτη της ΔΑΦ περισσότερο δυσεπίλυτη, παρέχει το κατάλληλο πλαίσιο για διάφορες επιστήμες να εργαστούν συντονισμένα έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα καλύτερο μέλλον για τα άτομα με ΔΑΦ, για τις οικογένειές τους και για την κοινωνία.

## ABSTRACT

**The epidemiology of autism spectrum disorder**

K. SERETOPOULOS, D. LAMNISOS, K. GIANNAKOU

*Department of Health Sciences, School of Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus**Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(2):169–180*

Autism spectrum disorder (ASD) is a complex, lifelong, neurodevelopmental condition of largely unknown cause. The prevalence of ASD has been estimated at between 1% and 3% in children and adolescents, and 7.6 per 1,000 persons, globally, accounting for 111 disability-adjusted life years (DALYs) per 100,000 global population. Language deficits are present in the majority of the ASD population, and have a significant impact on communication and interaction. They are considered one of the foremost causes of disability in children with ASD, who often require high levels of support, which imposes not only a high societal cost, but also a substantial economic, emotional, and physical burden on the families. Although considerable advances have been made in epidemiological research on ASD over the last decade, its etiology remains unclear, and is believed to be multifactorial, with various genetic predispositions and non-genetic factors being associated with an increased risk. The management of ASD is a major challenge, and currently there is no treatment aimed at complete recovery.

**Key words:** Asperger syndrome, Autism, Autism spectrum disorders, Epidemiology

**Βιβλιογραφία**

- NEWSCHAFER CJ, CROEN LA, DANIELS J, GIARELLI E, GREYER JK, LEVY SE ET AL. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2007, 28:235–258
- CHO SJ, AHN DH. Socially assistive robotics in autism spectrum disorder. *Hanyang Med Rev* 2016, 36:17–26
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Autism spectrum disorders. WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- AMARAL DG. Examining the causes of autism. *Cerebrum* 2017, 2017:pii:cer-01–17
- 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, 67:1–23
- BRYSON SE, SMITH IM. Epidemiology of autism: Prevalence, associated characteristics, and implications for research and service delivery. *Mental Retard Dev Dis Res Rev* 1998, 4:97–103
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Data and statistics on autism spectrum disorder. CDC, 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- TRAVIS L, SIGMAN M. *Communicative intentions and symbols in autism. Examining a case of altered development*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey, 2001
- MURPHY O, HEALY O, LEADER G. Risk factors for challenging behaviors among 157 children with autism spectrum disorder in Ireland. *Res Autism Spect Dis* 2009, 3:474–482
- SPEAKS A. Autism diagnosis criteria: DSM-5. Available at: <https://www.autismspeaks.org/autism-diagnosis-criteria-dsm5>
- LORD C, BISHOP SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2015, 11:53–70
- MUGHAL S, SAADABADI A. *Autism spectrum disorder (regressive autism, child disintegrative disorder)*. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island (FL), 2019
- FILIPEK PA, ACCARDO PJ, BARANEK GT, COOK EH Jr, DAWSON G, GORDON B ET AL. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999, 29:439–484
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11: 6A02 – Autism spectrum disorder. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/437815624>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11: 6A02.0 – Autism spectrum disorder without disorder of intellectual development and with mild or no impairment of functional language. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/120443468>
- FERNANDOPULLE N. Measurement of autism: A review of four screening measures. *Indian J Psychol Med* 2011, 33:5–10
- NORRIS M, LECAVALIER L. Screening accuracy of Level 2 autism spectrum disorder rating scales. A review of selected instruments. *Autism* 2010, 14:263–284
- BRODER-FINGERT S, FEINBERG E, SILVERSTEIN M. Improving screening for autism spectrum disorder: Is it time for something new? *Pediatrics* 2018, 141:pii: e20180965
- BOUCHER J. *The autistic spectrum: Characteristics, causes and practical issues*. Sage Publications, London, 2008
- KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2:217–250
- VOLKMAR FR, KLIN A, PAULS D. Nosological and genetic aspects of Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 1998, 28:457–463
- FEINSTEIN A. *A history of autism: Conversations with the pioneers*. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010

23. SCHOPLER E, MESIBOV GB, KUNCE LJ. *Asperger syndrome or high-functioning autism?* Springer Science & Business Media, New York (NY), 1998
24. FRITH CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Psychology Press, Hove, East Sussex, 2015
25. RUTTER M. The influence of organic and emotional factors on the origins, nature and outcome of childhood psychosis. *Dev Med Child Neurol* 1965, 7:518–528
26. KOLVIN I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry* 1971, 118:381–384
27. NAVIAUX RK, HARDY PM, MILLER LJ, GOODWIN M, SULLIVAN J, PANGBORN J ET AL. *Infantile autism: The syndrome and its implications for a neural theory of behavior by Bernard Rimland, PhD*. 50th revised ed. Jessica Kingsley Publishers, London (UK) and Philadelphia (USA), 2014
28. LOTTER V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatr* 1967, 1:124–135
29. RUTTER M. Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000, 28:3–14
30. GUBBAY SS, LOBASCHER M, KINGERLEE P. A neurological appraisal of autistic children: Results of a Western Australian survey. *Dev Med Child Neurol* 1970, 12:422–429
31. CHESS S. Autism in children with congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1971, 1:33–47
32. WING L, GOULD J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979, 9:11–29
33. STRÖMLAND K, NORDIN V, MILLER M, AKERSTRÖM B, GILLBERG C. Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Dev Med Child Neurol* 1994, 36:351–356
34. BETTELHEIM B. *The empty fortress: Infantile autism and the birth of the self*. Free Press, New York, 1972
35. RUTTER M, BARTAK L. Causes of infantile autism: Some considerations from recent research. *J Autism Child Schizophr* 1971, 1:20–32
36. BOWLER DM. Autism: Specific cognitive deficit or emergent end point of multiple interacting systems? In: Burack JA, Charman T, Yirmiya N, Zelazo PR (eds) *The development of autism: Perspectives from theory and research*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey, 2001:219–236
37. HERMELIN B, O'CONNOR N. Perceptual and motor discrimination in psychotic and normal children. *J Genet Psychol* 1967, 110:117–125
38. BURACK JA, CHARMAN T, YIRMIYA N, ZELAZO PR. *The development of autism: Perspectives from theory and research*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey, 2001
39. ZELAZO PR. A developmental perspective on early autism: affective, behavioral, and cognitive factors. In: Burack JA, Charman T, Yirmiya N, Zelazo PR (eds) *The development of autism: Perspectives from theory and research*. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey, 2001:35–54
40. FRITH U. *Αυτισμός: εξηγώντας το αίνιγμα*. Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα, 2009
41. BAUMAN M, KEMPERTL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985, 35:866–874
42. BAILEY A, LUTHERT P, DEAN A, HARDING B, JANOTA I, MONTGOMERY M ET AL. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998, 121:889–905
43. HAPPE F. *Αυτισμός: σύγχρονη ψυχολογική θεώρηση*. Εκδόσεις Gutenberg, Αθήνα, 2003
44. SUNDARAM SK, KUMAR A, MAKKI MI, BEHEN ME, CHUGANI HT, CHUGANI DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2008, 18:2659–2665
45. CHIU PH, KAYALI MA, KISHIDA KT, TOMLIN D, KLINGER LG, KLINGER MR ET AL. Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high-functioning autism. *Neuron* 2008, 57:463–473
46. COLEMAN M. *The neurology of autism*. Oxford University Press, New York, 2009
47. XU G, STRATHEARN L, LIU B, BAO W. Prevalence of autism spectrum disorder among US children and adolescents, 2014–2016. *JAMA* 2018, 319:81–82
48. MODABBERNIA A, VELTHORST E, REICHENBERG A. Environmental risk factors for autism: An evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017, 8:13
49. BAXTER AJ, BRUGHIA TS, ERSKINE HE, SCHEURER RW, VOS T, SCOTT JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med* 2015, 45:601–613
50. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ. Τι είναι ο αυτισμός: Συχνότητα εμφάνισης. ΕΕΠΑΑ, Αθήνα, 2004. Διάρθρωση στο: <https://www.autismgreece.gr/ti-einai-o-aftismos/briefgr.html>
51. GILLBERG C, STEFFENBURG S, BÖRJESSON B, ANDERSSON L. Infantile autism in children of immigrant parents. A population-based study from Göteborg, Sweden. *Br J Psychiatry* 1987, 150:856–858
52. KAWA R, SAEMUNDSEN E, ΛΟΑ ΙÓΝΣΔÓΤΤΙΡ S, HELLENDORRN A, LEMCKE S, CANAL-BEDIA R ET AL. European studies on prevalence and risk of autism spectrum disorders according to immigrant status – a review. *Eur J Public Health* 2017, 27:101–110
53. WERLING DM, GESCHWIND DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 2013, 26:146–153
54. ALLELY CS. A systematic PRISMA review of individuals with autism spectrum disorder in secure psychiatric care: Prevalence, treatment, risk assessment and other clinical considerations. *J Crim Psychol* 2018, 8:58–79
55. DeMYER MK, BARTON S, ALPERN GD, KIMBERLIN C, ALLEN J, YANG E ET AL. The measured intelligence of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1974, 4:42–60
56. BARON-COHEN S, WHEELWRIGHT S, SKINNER R, MARTIN J, CLUBLEY E. The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 2001, 31:5–17
57. HALLADAY AK, BISHOP S, CONSTANTINO JN, DANIELS AM, KOENIG K, PALMER K ET AL. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: Summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Mol Autism* 2015, 6:36
58. HUTTON J. Does rubella cause autism: A 2015 reappraisal? *Front Hum Neurosci* 2016, 10:25
59. JESTE SS. The neurology of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 2011, 24:132–139

60. BAUMAN ML, KEMPERTL. *The neurobiology of autism*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, 2005
61. FARLEY MA, McMAHON WM, FOMBONNE E, JENSON WR, MILLER J, GARDNER M ET AL. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res* 2009, 2:109–118
62. WEITLAUF AS, McPHEETERS ML, PETERS B, SATHE N, TRAVIS R, AIELLO R ET AL. *Therapies for children with autism spectrum disorder: Behavioral interventions update*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville (MD), 2014
63. ROSEN T, CONNELL JE, KERNS CM. A review of behavioral interventions for anxiety-related behaviors in lower-functioning individuals with autism. *Behav Intervent* 2016, 31:120–143
64. ΣΤΑΣΙΝΟΣ ΔΠ. *Η ειδική εκπαίδευση 2020 plus*. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα, 2016
65. BAUMER N, SPENCE SJ. Evaluation and management of the child with autism spectrum disorder. *Continuum (Minneapolis)* 2018, 24:248–275
66. GARDENER H, SPIEGELMAN D, BUKA SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011, 128:344–355
67. WANG C, GENG H, LIU W, ZHANG G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96:e6696
68. LIU L, ZHANG D, RODZINKA-PASKO JK, LI YM. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt* 2016, 87(Suppl 2):55–61
69. WEISS LA, SHEN Y, KORN JM, ARKING DE, MILLER DT, FOSSDAL R ET AL. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 2008, 358:667–675
70. ALARCÓN M, ABRAHAMS BS, STONE JL, DUVALL JA, PEREDERY JV, BOMAR JM ET AL. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2008, 82:150–159
71. KAUFMANN WE, KIDD SA, ANDREWS HF, BUDIMIROVIC DB, ESLER A, HAAS-GIVLER B ET AL. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Cooccurring conditions and current treatment. *Pediatrics* 2017, 139(Suppl 3):S194–S206
72. SEBAT J, LAKSHMI B, MALHOTRA D, TROGE J, LESE-MARTIN C, WALSH T ET AL. Strong association of *de novo* copy number mutations with autism. *Science* 2007, 316:445–449
73. CHESS S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr* 1977, 7:69–81
74. 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, 43:25–33
75. ZERBO O, QIAN Y, YOSHIDA C, FIREMAN BH, KLEIN NP, CROEN LA. Association between influenza infection and vaccination during pregnancy and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr* 2017, 171:e163609
76. ZERBO O, QIAN Y, YOSHIDA C, GREYER JK, VAN DE WATER J, CROEN LA. Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2015, 45:4015–4025
77. UNO Y, UCHIYAMA T, KUROSAWA M, ALEKSIC B, OZAKI N. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 2015, 33:2511–2516
78. TAYLOR LE, SWERDFEGER AL, ESLICK GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014, 32:3623–3629
79. DEMICHELI V, RIVETTI A, DEBALINI MG, DI PIETRANTONJ C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2:CD004407
80. WILSON K, MILLS E, ROSS C, McGOWAN J, JADAD A. Association of autistic spectrum disorder and the measles, mumps, and rubella vaccine: A systematic review of current epidemiological evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003, 157:628–634
81. RUTTER M, ANDERSEN-WOOD L, BECKETT C, BRENDENKAMP D, CASTLE J, GROOTHUES C ET AL. Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, 40:537–549
82. GILLBERG C. Maternal age and infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1980, 10:293–297
83. GILLBERG C, RASMUSSEN P, WAHLSTRÖM J. Neuropsychiatric problems among children born to older mothers. *Acta Paedopsychiatr* 1980, 46:57–65
84. BRAUNSCHWEIG D, ASHWOOD P, KRAKOWIAK P, HERTZ-PICCIOTTO I, HANSEN R, CROEN LA ET AL. Autism: Maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology* 2008, 29:226–231
85. BROMLEY RL, MAWER GE, BRIGGS M, CHEYNE C, CLAYTON-SMITH J, GARCÍA-FIÑANA M ET AL. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84:637–643
86. KAPLAN YC, KESKIN-ARSLAN E, ACAR S, SOZMEN K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016, 66:31–43
87. KIM JY, SON MJ, SON CY, RADUA J, EISENHUT M, GRESSIER F ET AL. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: An umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019, 6:590–600
88. SÁNCHEZ-GARCÍA AB, GALINDO-VILLARDÓN P, NIETO-LIBRERO AB, MARTÍN-RODERO H, ROBINS DL. Toddler screening for autism spectrum disorder: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Autism Dev Disord* 2019, 49:1837–1852
89. FALKMER T, ANDERSON K, FALKMER M, HORLIN C. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: A systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013, 22:329–340

*Corresponding author:*

K. Giannakou, European University Cyprus, 6 Diogenes street, Engomi 2404, PO Box 22006, 1516 Nicosia, Cyprus  
e-mail: k.giannakou@euc.ac.cy