

# Okolinski uzroci poremećaja iz spektra autizma

---

Zec, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:158:795758>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-05**



Repository / Repozitorij:

[Faculty of Education and Rehabilitation Sciences - Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad  
**Okolinski uzroci poremećaja iz spektra autizma**

Andrea Zec

Zagreb, lipanj, 2016.

Sveučilište u Zagrebu  
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad  
**Okolinski uzroci poremećaja iz spektra autizma**

Andrea Zec

Doc.dr.sc. Jasmina Ivšac Pavliša

Doc.dr.sc. Sanja Šimleša

Zagreb, lipanj, 2016.

### **Izjava o autorstvu rada**

Potvrđujem da sam osobno napisala rad „Okolinski uzroci poremećaja iz spektra autizma“ i da sam njegova autorica.

Svi dijelovi rada, nalazi ili ideje koje su u radu citirane ili se temelje na drugim izvorima jasno su označeni kao takvi te su adekvatno navedeni u popisu literature.

Ime i prezime:

Mjesto i datum: Zagreb, lipanj 2016.

*If you've seen one child with autism, you've seen one child with autism.*

*Autism's like a snowflake.*

Robert Schultz

## Okolinski uzroci poremećaja iz spektra autizma

Andrea Zec

Doc.dr.sc. Jasmina Ivšac Pavliša

Doc.dr.sc. Sanja Šimleša

Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Odsjek za logopediju

### Sažetak

Povijest poremećaja iz spektra autizma, iako je relativno kratka, predmet je brojnih istraživanja. Mnoga pitanja koja su proizašla iz istraživanja i rada s djecom s PSA su odgovorena, no pitanje uzroka i dalje intrigira mnoge stručnjake koji se bave navedenim poremećajem. Tijekom posljednjeg desetljeća fokus mnogih istraživanja bio je usmjeren na istraživanje genetske podloge poremećaja iz spektra autizma. Iako je genetika vrlo važna u definiranju i razumijevanju etiologije PSA, nije moguće pružiti sveobuhvatno objašnjenje poremećaja na temelju genetskih istraživanja. Fokus istraživanja se stoga preusmjerio na okolinske uzroke. Okolinski čimbenici igraju važnu, no često krivo interpretiranu ulogu. Posebno roditelji tijekom procesa suočavanja s činjenicom da njihovo dijete ima PSA tragaju za uzrocima i nerijetko prihvaćaju i zagovaraju teorije koje nisu nužno potkrijepljene rezultatima znanstvenih istraživanja. S obzirom da su danas upravo neutemeljeni uzroci PSA često prisutni u medijima, čitav pogled na okolinske uzroke i povezana istraživanja je usmjeren kroz prizmu skepticizma. Termin „*okolinski uzroci*“ odnosi se na bilo koji čimbenik koji može utjecati na nastanak PSA, a da ne obuhvaća genetske čimbenike. Cilj ovog preglednog rada je pružiti strukturirani pregled dosadašnjih istraživanja te istaknuti moguću ulogu i značaj raznih okolinskih čimbenika u nastanku poremećaja iz spektra autizma. Identificiranje okolinskih čimbenika koji utječu na rizik za nastanak PSA ima veliki potencijal za otvaranje puta promjenama u shvaćanju i pristupanju poremećaju. Okolina je čimbenik na koji možemo utjecati, a to posljedično omogućava značajan napredak u prevenciji PSA. Istaknute su mnoge teorije i okolinski čimbenici koji prema suvremenim istraživanjima imaju značajnu ulogu u nastanku poremećaja iz spektra autizma, ali i mehanizam utjecaja tih čimbenika. Završno, pružen je kritički osvrt na teorije okolinskih čimbenika koje objašnjavaju poremećaj iz spektra autizma.

**Ključne riječi:** *okolinski čimbenici, poremećaj iz spektra autizma, heterogenost, teorije uzroka*

## **Environmental Causes and Autism Spectrum Disorders**

Andrea Zec

Doc.dr.sc. Jasmina Ivšac Pavliša

Doc.dr.sc. Sanja Šimleša

University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences, Department of Speech and Language Pathology

### **Summary**

The history of autism spectrum disorder (ASD), although relatively short, is the subject of numerous studies. Many of the issues arising from the research and work with children with ASD are answered, but the question of cause still intrigues many experts in the field of ASD. During the last decade the focus of many studies was placed on genetic causes of autism spectrum disorders. Although genetics is very important in defining and understanding the etiology of ASD, it is not possible to provide a comprehensive explanation of the disorder on the basis of genetic research. The focus of research is therefore shifted to environmental causes. Environmental factors play an important role but they are often wrongly interpreted. Especially during the process of dealing with the fact that their child has a diagnosis of ASD, parents search for causes and often accept and advocate for theories that are not necessarily supported by the results of scientific research. Given that unfounded causes of ASD are often present in the media today, the whole view of environmental causes and related research is viewed through the prism of skepticism. The term "*environmental causes*" refers to any factor which may affect the development of ASD, but that does not include genetic factors. The aim of this paper is to provide a structured overview of current studies and highlight the possible role and importance of various environmental factors in the occurrence of autism spectrum disorders. Identifying environmental factors that affect the risk of ASD has great potential to open the way to changes in the perception of and accession to the disorder. The environment is a factor that can be altered and that consequently provides a significant improvement in the prevention of ASD. Many theories and environmental factors that by current research have an important role in autism spectrum disorders are highlighted, as also the mechanism of the influence of these factors. Finally, a critical review of the theories of environmental factors that explain autism spectrum disorders is provided.

**Key Words:** *environmental factors, autism spectrum disorder, heterogeneity, causal theories*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	5
2. PROBLEMSKA PITANJA .....	6
3. OSNOVNE INFORMACIJE O POREMEĆAJU IZ SPEKTRA AUTIZMA .....	7
3.1. Definicija i klasifikacija .....	7
3.2. Prevalencija .....	11
3.3. Klinička slika .....	14
3.4. Prije i nakon procjene .....	16
4. HETEROGENOST POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA .....	18
5. UZROCI POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA .....	18
6. OKOLINSKI UZROCI .....	21
6.1. Prije začeća .....	21
6.1.1. Dob roditelja .....	21
6.1.2. Autoimune bolesti roditelja .....	23
6.1.3. Sociodemografski status roditelja .....	25
6.1.4. Razmak između trudnoća .....	26
6.1.5. Tehnologija potpomognute oplodnje .....	27
6.1.6. Redoslijed rođenja .....	29
6.1.7. Mjesec rođenja .....	30
6.2. Tijekom gestacije .....	31
6.2.1. Krvarenja u trudnoći .....	31
6.2.2. Višeploidne trudnoće .....	32
6.2.3. Infekcije majke .....	33
6.2.4. Tjelesna težina i metabolički poremećaji .....	34
6.2.5. Prehrana majke i prenatalni vitamini .....	36
6.2.6. Lijekovi i alkohol .....	38
6.3. Za vrijeme poroda .....	40
6.3.1. Prijevremeni porod i niska porođajna težina .....	40
6.4. Neurotoksini .....	42
7. POPULARNE TEORIJE .....	45
7.1. Teorija emocionalno hladnih majki .....	45
7.2. Teorija povezana s cjepivom .....	47
8. MEHANIZAM UTJECAJA OKOLINSKIH UZROKA .....	49



9. KRITIČKI OSVRT NA TEORIJE KOJE OBJAŠNJAVAJU POREMEĆAJ IZ SPEKTRA AUTIZMA .....	51
10. ZAKLJUČAK .....	52
11. LITERATURA.....	54

## 1. UVOD

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) je razvojni poremećaj koji se javlja u ranom djetinjstvu. Očituje se u perzistentnim nedostacima u socijalnoj komunikaciji i socijalnim interakcijama i prisutnosti ograničenih, repetitivnih oblika ponašanja, interesa ili aktivnosti. Klinička slika poremećaja vrlo je heterogena i varira u stupnju ozbiljnosti i težini simptoma. Povijest poremećaja iz spektra autizma, iako je relativno kratka, bila je predmet brojnih istraživanja koja su pokrenula nastanak čitavog niza literature na tu temu. Mnoga pitanja koja su proizašla iz istraživanja i rada s djecom s poremećajem iz spektra autizma su odgovorena, no pitanje uzroka i dalje intrigira i zaokuplja mnoge stručnjake koji se bave navedenim poremećajem.

Tijekom posljednjeg desetljeća fokus velikog broja istraživanja bio je usmjeren na istraživanje genetske podloge poremećaja iz spektra autizma. Iako je genetika vrlo važna u definiranju i razumijevanju etiologije PSA, nije moguće pružiti sveobuhvatno objašnjenje poremećaja na temelju genetskih istraživanja. Fokus istraživanja se stoga preusmjerio na okolinske uzroke.

Okolinski čimbenici igraju važnu, no često krivo interpretiranu ulogu. Posebno roditelji tijekom procesa suočavanja s činjenicom da njihovo dijete ima PSA tragaju za uzrocima i nerijetko prihvaćaju i zagovaraju teorije koje nisu nužno potkrijepljene rezultatima znanstvenih istraživanja. S obzirom da su danas upravo neutemeljeni uzroci PSA često prisutni u medijima, čitav pogled na okolinske uzroke i povezana istraživanja je usmjeren kroz prizmu skepticizma. Osim toga, sam termin „*okolinski uzroci*“ može biti neprecizan, jer se ne odnosi samo na štetne neurotoksine kako se može pomisliti, već na bilo koji čimbenik koji može utjecati na nastanak PSA, a da ne obuhvaća genetske čimbenike.

Identificiranje okolinskih čimbenika koji utječu na rizik za nastanak PSA ima veliki potencijal za otvaranje puta promjenama u shvaćanju i pristupanju poremećaju. Okolina je čimbenik na koji možemo utjecati i koji možemo mijenjati, a to posljedično pruža velike mogućnosti i omogućava značajan napredak u prevenciji PSA.

## 2. PROBLEMSKA PITANJA

Cilj ovog preglednog rada je pružiti strukturirani pregled dosadašnjih istraživanja te istaknuti moguću ulogu i značaj raznih okolinskih čimbenika u nastanku poremećaja iz spektra autizma. Istaknuti će se mnoge teorije i okolinski čimbenici koji prema suvremenim istraživanjima imaju značajnu ulogu u nastanku poremećaja iz spektra autizma, ali i analizirati potencijalnu povezanost tih čimbenika s učestalo istraživanim genetskim utjecajem. Također, u radu će se osvrnuti i na problematiku samog područja s obzirom na heterogenost poremećaja, kontinuirani rast prevalencije te ukazati na daljnje smjernice i buduća razmatranja.

Smatra se da je poremećaj iz spektra autizma jedan od najčešćih poremećaja koji nastaju u prvim godinama života i traju cijeli život (Bujas Petković, Frey Škrinjar, 2010). Etiologija poremećaja još uvijek nije u potpunosti jasna te se istraživanja uzroka temelje na proučavanju mnogih mehanizama; od neurobioloških, genetskih, okolinskih i drugih. Poznato je da rasprostranjenost poremećaja iz spektra autizma nije geografski ni kulturološki uvjetovana, no unatoč mnogim nastojanjima, ne može se izdvojiti jedinstven uzrok nastanka. Mnoge studije blizanaca, obiteljske i genetske studije ukazuju da genetski čimbenici igraju važnu ulogu u nasljednoj sklonosti za nastanak PSA, iako je njihova etiologija još u velikoj mjeri nepoznata. Ipak, kliničke, neuroanatomske, neurofiziološke i epidemiološke studije ukazuju da pojavnost i klinička slika uvelike mogu biti pod utjecajem prenatalnih i postnatalnih okolinskih čimbenika.

Na temelju toga, sve se više počelo postavljati pitanje koliku ulogu i kakav točno mehanizam utjecaja na nastanak poremećaja zapravo imaju okolinski čimbenici? Postoji nekoliko glavnih teorija o etiologiji i temeljnim mehanizmima nastanka poremećaja iz spektra autizma koje obuhvaćaju utjecaj okoline. Smatra se da je prenatalni period najkritičniji, naročito prvo tromjesečje u trudnoći.

Stoga, epidemiološka i patofiziološka razmatranja koja sugeriraju da je nastanak PSA usmjeren na genetske, neurobiološke čimbenike, treba proširiti i obuhvatiti dodatne značajke, uključujući sustavne nepravilnosti i multifaktorsku uključenost, kao i okolinske čimbenike i prenatalne i postnatalne utjecaje.

### 3. OSNOVNE INFORMACIJE O POREMEĆAJU IZ SPEKTRA AUTIZMA

#### 3.1. Definicija i klasifikacija

Godine 1943. američki dječji psihijatar Leo Kanner prvi je opisao jedanaestero djece koja su pokazivala velike teškoće komunikacije i govora unatoč urednom tjelesnom i motoričkom razvoju. Taj poremećaj je nazvao *infantilni autizam* ističući tako da se poremećaj javlja rano te da ga karakterizira odsustvo komunikacije s okolinom. Dijagnozu infantilnog autizma postavljao je u onim slučajevima gdje su djeca „izgledala inteligentno“, bila oprezna i pokazivala interes za stvarima (ne i ljudima). Isključio je djecu s dismorfičnim obilježjima i s uočljivim intelektualnim teškoćama (Waterhouse, 2013). Također, istaknuo je da se prvi simptomi pojavljuju unutar prvih 30 mjeseci života s periodom normalnog razvoja ili bez njega (Bujas Petković, 2010).

Samo godinu nakon Kannerovog opisa, godine 1944. njemački psihijatar Hans Asperger, ne znajući za Kannerov rad, opisao je četvero djece s urednom inteligencijom, s urednom gramatikom i opsegom rječnika, no istaknuo je da su bili socijalno „čudni“ te su imali siromašnu neverbalnu komunikaciju uz ograničene interese i narušenu socijalnu komunikaciju (Harris, 2015). Sindrom je nazvao *autistična psihopatija*. Njegov članak privukao je malo pažnje, a naknadno ga je popularizirala engleska psihijatrica Lorna Wing koja je prije više od dvadeset godina uvela termin *autistični kontinuum (spektar)*, koji je danas prihvaćen i u upotrebi (Bujas Petković, 2010).

Tijekom nekoliko desetljeća nakon Kannerovog opisa, različite definicije koje se koriste za klasifikaciju i dijagnosticiranje poremećaja iz spektra autizma temeljile su se na dvije bitne karakteristike: odstupanju u socijalnoj uzajamnosti i komunikaciji i inzistiranju na uobičajenom, odnosno otpor prema promjenama. Snaga tih dijagnostičkih pokazatelja odražava se i u izvješću Nacionalnog instituta za zdravlje izdanom pedeset godina kasnije u kojem se navodi da je "*klinička dijagnoza autizma jedna od najpouzdanijih dijagnoza u psihijatrijskim ili razvojnim istraživanjima*" (Bristol i sur., 1996, prema Vivanti i Salomone, 2015).

S nastankom Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje DSM-III javlja se termin *pervazivni razvojni poremećaji*. Taj termin zadržao se i u idućem, četvrtom izdanju. Prema priručniku DSM-IV (Američka psihijatrijska udruga, 1996)

kategorija pervazivnih razvojnih poremećaja uključuje: autistični poremećaj, Rettov poremećaj, dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu, Aspergerov poremećaj i nespecificirani pervazivni razvojni poremećaj (PDD-NOS). Kako bi se postavila dijagnoza autističnog poremećaja početak simptoma bi trebao biti prije treće godine i trebaju biti zadovoljeni sljedeći kriteriji:

A. Ukupno šest (ili više) upita pod 1., 2., 3. i to najmanje dva pod 1., te jedan pod 2., odnosno 3.:

1. Kvalitativno odstupanje u socijalnim interakcijama koje se izražava kao najmanje dvoje od sljedećeg:

- a. znatno odstupanje u neverbalnim načinima ponašanja (kontakt očima, izraz lica, držanje tijela i geste kojima se uspostavljaju socijalne interakcije),
- b. neuspjeh da razvije odnos s vršnjacima primjeren razvojnoj razini,
- c. nema spontane podijele uživanja, interesa ili dostignuća s drugim ljudima (npr. ne daju do znanja, ne donose ili ne pokazuju predmete koje smatraju zanimljivima),
- d. nema socijalnog ili emotivnog reciprociteta.

2. Kvalitativno odstupanje u komunikaciji koje se manifestira kao najmanje jedno od sljedećeg:

- a. razvoj govornog jezika kasni ili potpuno izostaje, nije praćen pokušajem kompenzacije alternativnim načinima komuniciranja kao što su geste i mimika,
- b. kod osoba s primjerenom razvijenim govorom izrazito oštećenje sposobnosti započinjanja i održavanja konverzacije,
- c. stereotipna i repetitivna upotreba jezika ili idiosinkratski jezik,
- d. izostaju različiti spontani oblici igara, pretvaranja ili oponašanja primjerenih razvojnom stupnju.

3. Ograničeni, repetitivni i stereotipni obrasci ponašanja, interesa i aktivnosti koji se manifestiraju kao najmanje jedno od sljedećeg:

- a. zaokupljenost jednim ili više stereotipnih ili restriktivnih modela interesa koja je abnormalna intenzitetom ili usmjerenošću,
- b. uočljivo nefleksibilno priklanjanje specifičnim, nefunkcionalnim rutinama ili ritualima,
- c. stereotipni i repetitivni motorički manirizmi (npr. lupkanje ili savijanje prstiju, šake, ili složeni pokreti cijelog tijela),

d. trajna zaokupljenost dijelovima predmeta.

B. Kašnjenje ili abnormalno funkcioniranje na barem jednom od sljedećih područja, s početkom prije treće godine života:

- a. socijalne interakcije,
- b. jezik kao sredstvo socijalne komunikacije,
- c. simboličke ili imitativne („kao da“) igre.

C. Smetnja se ne može bolje opisati kao Rettov poremećaj ili Dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu.

Najnovije izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje donosi značajne promjene u kriterijima i kategorijama PSA. Prema petom izdanju priručnika (DSM-V, Američka psihijatrijska udruga, 2014) jedinstveni termin *poremećaja iz spektra autizma (PSA)* obuhvaća širok raspon poremećaja koji se javlja u ranom djetinjstvu. Više se ne definira kao zasebni entitet, već spektar poremećaja jer se smatra kako se radi o jednom stanju s različitim stupnjevima težine. Definiiraju ga dvije glavne kategorije kriterija:

1. Perzistentni nedostaci u socijalnoj komunikaciji i socijalnim interakcijama prisutni kroz različite kontekste koji ne uključuju opća razvojna kašnjenja, a manifestiraju se kroz prisutnost svih triju sljedećih karakteristika:

- a. nedostaci u socioemocionalnoj uzajamnosti (npr. atipični socijalni pristup, neuspjeh u održavanju konverzacije, smanjeno dijeljenje interesa i emocija, nedostatno iniciranje socijalnih interakcija, osiromašena socijalna imitacija);
- b. nedostaci u neverbalnim komunikacijskim ponašanjima koja se koriste u socijalnim interakcijama (npr. atipičnosti u socijalnoj upotrebi kontakta očima i posture tijela, nedostaci u razumijevanju i korištenju gesti, atipičnosti u visini, brzini, intonaciji, prozodiji govora);
- c. nedostaci u razvoju, održavanju i razumijevanju odnosa prikladnih za razvojnu razinu (npr. teškoće u prilagođavanju ponašanja različitim socijalnim kontekstima, teškoće u dijeljenju imaginacijske igre, teškoće u sklapanju prijateljstava, nedostatak interesa za druge);

2. Prisutnost ograničenih, repetitivnih oblika ponašanja, interesa ili aktivnosti koji se manifestiraju kroz najmanje dva od četiri simptoma koji slijede:
  - a. stereotipni ili repetitivni motorički pokreti, upotreba predmeta ili govora (npr. motoričke stereotipije, repetitivna upotreba predmeta, eholalija, idiosinkratske fraze);
  - b. pretjerano pridržavanje rutina, ritualiziranih oblika verbalnog i neverbalnog ponašanja, pretjerana otpornost promjenama (npr. inzistiranje na rigidnom slijeđenju rutina, repetitivno postavljanje pitanja o određenoj temi, pretjerane reakcije na trivijalne promjene);
  - c. vrlo ograničeni, fiksirajući interesi koji su atipični prema intenzitetu i usmjerenosti (npr. suženi opseg interesa, usmjerenost na nekoliko istih objekata, tema ili aktivnosti, preokupiranost brojevima, slovima, simbolima, neobični strahovi);
  - d. hiper- ili hipo- reaktivnost na senzoričke inpute ili neobični interesi za senzoričke aspekte u okolini (npr. visoka tolerancija na bol, preokupiranost teksturom predmeta i dodirivanjem i/ili averzija prema dodirivanju, neobično senzoričko istraživanje objekata).

Da bi se postavila dijagnoza poremećaja iz spektra autizma, uz zadovoljene navedene kriterije, simptomi moraju biti prisutni u ranom razvojnom periodu, no prema DSM-V nije točno definirana dob u kojoj simptomi moraju započeti (Fung i Hardan, 2014). Jedna od najznačajnijih promjena koje je donijelo novo izdanje jest upravo u kategorizaciji poremećaja. Kao što je već spomenuto, prema prijašnjim pristupima postojali su odvojeni dijagnostički entiteti autističnog poremećaja, Aspergerovog poremećaja i PDD-NOS-a koji su se međusobno isključivali, no zamijenjeni su jedinstvenim pojmom *poremećaja iz spektra autizma*. Daljnje razlikovanje PSA se temelji na težinama razina poremećaja. Težine razina poremećaja su definirane na temelju ukupne potrebne podrške, a vezano uz izazove socijalne komunikacije te ograničenih interesa i ponavljajućih ponašanja. Tako poremećaj iz spektra autizma stupnja 1 zahtijeva podršku, poremećaj iz spektra autizma stupnja 2 zahtijeva znatnu podršku dok poremećaj iz spektra autizma stupnja 3 zahtijeva vrlo značajnu podršku (Fung i Hardan, 2014). Dodatno, za razliku od prethodnog izdanja priručnika, kriteriji u petom izdanju ne obuhvaćaju jezičnu komponentu. Ove predložene promjene nastale su na

temelju istraživanja, analiza i stručnih promišljanja. Izmjene su napravljene u nadi da će dijagnoza poremećaja iz spektra autizma biti specifičnija, pouzdanija, valjanija i dosljednija.

S obzirom da za postavljanje dijagnoze PSA moraju biti zadovoljena sva tri kriterija iz domene socijalne komunikacije i najmanje dva kriterija iz domene ponašanja, postoji potencijalna opasnost da visoko-funkcionirajuće osobe neće zadovoljiti kriterije potrebne za dijagnozu PSA prema priručniku DSM-V (Lobar, 2015). Također, kod nekih pojedinaca simptomi se ne moraju u potpunosti manifestirati sve dok socijalni zahtjevi ne prekorače ograničene kapacitete osobe, što znači da osoba neće pokazivati jasne simptome u ranom djetinjstvu, što je još jedan od spomenutih kriterija za dijagnozu PSA.

Prema Vivanti i Salomone (2015) još jedna klasifikacija, Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-10) izdana od Svjetske zdravstvene organizacije je trenutno u postupku revizije, te će obuhvatiti navedene promjene iz priručnika DSM-V. Klasifikacija temeljem priručnika DSM-V je trenutno aktualna i u Hrvatskoj.

### **3.2. Prevalencija**

Tijekom 1960-ih i 1970-ih godina, poremećaj iz spektra autizma javljao se u 2-5 djece na 10 000. Čak i tijekom 1980-ih godina poremećaj iz spektra autizma smatrao se prilično rijetkim poremećajem, s prevalencijom ne većom od 5 na 10 000 osoba. Smatrali su se više intrigantnom pojavom nego velikim javnozdravstvenim problemom. Prevalencija osoba s tom dijagnozom nastavila se značajno povećavati od 1980-ih godina i porast učestalosti dijagnosticiranih slučajeva istaknut je u velikom broju istraživanja posljednjih godina. Mnogi podatci ukazuju na to da se pojavnost poremećaja iz spektra autizma u proteklih 50 godina povećala čak 15 puta (Benjak i Vuletić, 2013).

Danas, učestalost PSA je značajno veća te se navodi kako je drugi najčešći razvojni poremećaj u Sjedinjenim Američkim Državama, odmah nakon intelektualnih teškoća (Newschaffer, Croen, Daniels, Giarelli, Grether, Levy, Mandell, Miller, Pito-Martin, Reaven, Reynolds, Rice, Schnedel i Windham, 2008). Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. Center for Disease Control and Prevention, CDC) prati učestalost PSA u Sjedinjenim Američkim Državama (Autism and Developmental Disabilities Monitoring, ADDM), te prema njihovim podacima učestalost PSA 2010. godine iznosila je 1,5% (1:68), što je



značajan porast u odnosu na prethodne godine (tablica 1.), prema Yau, Lutsky, Yoshida, Lasley, Kharazzi, Windham, Gee i Croesn (2015).

Tablica 1. Učestalost poremećaja iz spektra autizma od 2000. do 2012. godine

Godina ispitivanja	Godina rođenja	Broj ADDM mjesta za prijavu	Prevalencija na 100 djece (raspon)	1 od x djece
2000	1992	6	6.7 (4.5-9.9)	1 od 150
2002	1994	14	6.6 (3.3-10.6)	1 od 150
2004	1996	8	8.0 (4.6-9.8)	1 od 125
2006	1998	11	9.0 (4.2-12.1)	1 od 110
2008	2000	14	11.3 (4.8-21.2)	1 od 88
2010	2002	11	14.7 (5.7-21.9)	1 od 68
2012	2004	11	14.6 (8.2-24.6)	1 od 68

U 2014. godini kod čak 2,4% djece u Sjedinjenim Američkim Državama dijagnosticiran je poremećaj iz spektra autizma. Zaključak je izveden na temelju podataka iz upitnika koje je ispunilo 11 000 roditelja djece u dobi između 3 i 17 godina. Za usporedbu, prema podacima za razdoblje između 2011. i 2013. godine, prevalencija PSA bila je 1,25%. Pojavnost intelektualnih poteškoća je ostala nepromijenjena, odnosno 1,1%, dok je pojavnost drugih razvojnih poremećaja naglo pala sa 4,84% u 2013. godini na 3,57% u 2014 (prema Diament, 2015).

Prema izvještajima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2015. godine zabilježen je daljnji porast pa tako u Sjedinjenim Američkim Državama otprilike 1 od 45 djece ima dijagnozu PSA. No, prema najnovijim podacima, broj i dalje raste. To potvrđuju Sealey, Hughes, Sriskanda, Guest, Gibson, Johnson-Williams, Pace i Bagasra (2016) i navode da u razvijenim zemljama dijagnozu poremećaja iz spektra autizma ima 1-5% djece. Značajan porast učestalosti PSA zabilježen je ne samo u Sjedinjenim Američkim Državama, već i u Japanu, skandinavskim zemljama i drugim zemljama Europe (Harris, 2015).

Za Hrvatsku nema dostupno mnogo podataka o učestalosti PSA. Prema Benjak i Vuletić (2013) učestalost u Hrvatskoj je otprilike 2-3 osobe na 10 000, dok je kod djece (do

18 godina) 1 na 1000, s tri puta većom pojavom kod dječaka nego djevojčica. Prema Hrvatskom registru osoba s invaliditetom do 1.siječnja 2005. bile su registrirane 304 osobe s PSA, a nakon tog datuma još 792 osobe kroz idućih 7 godina (do svibnja 2012.), što ukazuje na povećanje registriranih osoba (2,6 puta). Najveći broj osoba s PSA, njih 759 (70%) pripada dobnoj skupini od 5 do 19 godina. Prema teritorijalnoj raspodjeli, Grad Zagreb i Primorsko-goranska županija imale su najveći broj osoba s PSA. Prema izvješću iz siječnja 2013. godine registrirano je ukupno 1198 osoba s dijagnozom PSA, no smatra se da je stvarni broj mnogo veći. Tako Savez udruga za autizam Hrvatske navodi da se prema starim pokazateljima brojka kreće preko 8 000, a prema novim omjerima u Hrvatskoj je čak 22 000 osoba s PSA (SUZAH, web izvor).

Neki autori smatraju kako „*epidemija autizma*“ nije povezana s istinskim porastom učestalosti, već s većom svijesti o poremećaju, pojašnjenjima ili širenjem ideja o tome što predstavlja PSA i učestalijim postavljanjem dijagnoze u osoba koje nemaju PSA (Lobar, 2015). Fung i Hardan (2014) su pružili pregled istraživanja promjena u učestalosti PSA primjenom kriterija iz priručnika DSM-V na populaciju djece koja su imala dijagnoze iz kategorije pervazivnih razvojnih poremećaja prema priručniku DSM-IV. Primjenom novih kriterija od 6577 osmogodišnjaka koji su bili klasificirani kao djeca s dijagnozama autističnog poremećaja, Aspergerovog sindroma ili nespecificiranog pervazivnog razvojnog poremećaja (temeljenih na DSM-IV), 5339 djece (81%) ispunjavalo je kriterije za dijagnozu PSA (prema DSM-V). Suprotno, samo 304 djece ispunjavalo je kriterije za PSA prema DSM-V, ali ne i one za dijagnozu pervazivnih razvojnih poremećaja prema DSM-IV. Zaključili su kako upotreba DSM-V smanjuje učestalost PSA, odnosno, da su kriteriji iz DSM-V stroži. Nameće se pitanje znači li to da je dijagnoza PSA prema DSM-IV obuhvaćala i onu djecu koja realno nemaju PSA ili su kriteriji prema DSM-V prestrogi, pa nedovoljno dobro identificiraju djecu s PSA? To pitanje je vrlo kompleksno i ovisi o tome kako se definira klinički fenotip u osoba s PSA.

Unatoč promjeni koju je donijelo izdanje DSM-V, porast učestalosti dijagnosticiranja poremećaja iz spektra autizma ne može se pripisati samo promjeni kriterija i pristupa. Može se reći kako je to barem djelomično posljedica povećane svjesnosti i razvoja kriterija, no uloga okolinskih čimbenika ne može se isključiti, naročito jer se uzrok poremećaja iz spektra autizma još uvijek ne zna.

Što se tiče učestalosti prema spolu, poremećaj iz spektra autizma učestalije se javlja kod dječaka nego djevojčica u omjeru 4,3 : 1 (Newschaffer i sur., 2007).

### **3.3. Klinička slika**

Poremećaj iz spektra autizma karakteriziraju perzistentni nedostaci u socijalnoj komunikaciji i socijalnim interakcijama, prisutnost ograničenih, repetitivnih oblika ponašanja, interesa ili aktivnosti. No unatoč tim obilježjima, klinička slika je varijabilna i obuhvaća vrlo heterogenu populaciju. Otprilike jedna trećina djece s PSA pokazuje razvojnu regresiju u razdoblju između 18 i 30 mjeseci (Cepanec, Šimleša, Ivšac Pavliša, Slavinić i Mejaški-Bošnjak, 2015).

Nedostaci u socijalnoj komunikaciji i socijalnim interakcijama jedno su od glavnih obilježja PSA. Iako jačina i priroda tih nedostataka variraju s dobi i ovisno o razvojnoj razini, prisutni su cijeli život. Rani deficiti socijalnih vještina, kao i predverbalne komunikacije, prisutni su u većine djece s PSA prije 18. mjeseca života (Cepanec i sur., 2015). U ranom djetinjstvu kontakt očima je oskudan a direktan pogled ne znači nužno socijalni kontakt s drugom osobom. Izbjegavanje kontakta očima može biti prisutno i u školskoj dobi i u odrasloj dobi, iako u blažem obliku. Sposobnost slijeđenja pogleda je narušena, svijest i percepcija zvukova iz okoline je očuvana, no reakcija na ljudski glas često kasni ili u potpunosti izostaje (Harris, 2015). Kada je prisutna, neverbalna komunikacija (kontakt očima, geste, facijalne ekspresije) je slabije integrirana s verbalnom komunikacijom i vokalizacijama. Socijalni osmijeh najčešće izostaje ili se ostvaruje samo kao odgovor na zahtjeve, a bihevioralna obilježja koja ukazuju na to da dijete želi pokazati svoje veselje ili interes oko nečega tijekom združene pažnje su oskudna ili u potpunosti izostaju. Upravo su vještine združene pažnje, praćenje pogledom i protodeklarativno pokazivanje značajan klinički pokazatelj ukoliko se ne jave u dobi od 18 mjeseci i kasnije (Cepanec i sur., 2015). Recipročnost i izmjena uloga u komunikaciji su narušeni. Nedostaci u socioemocionalnoj uzajamnosti u odrasloj dobi se najviše očituju kada osoba mora reagirati na složene socijalne tragove, ne znajući kada treba inicirati komunikaciju ili kada ne treba komunicirati (Harris, 2015).

Socijalna igra je vrlo ograničena i dijete ju ne inicira niti odgovara na socijalne rutine odrasle osobe (kao u igri Kuc-kuc, tko je?). Ukoliko su prisutni, pretvaranje i imaginativna

igra nisu spontani i fleksibilni u kontaktu odraslima ili vršnjacima, a često se i tu uočava repetitivnost. Odnosi s vršnjacima variraju od povremenih pokušaja pristupanja vršnjacima i ograničenih odgovora na tuđe iniciranje komunikacije, pa do potpunog ignoriranja. Reakcija na tuđe emocije je najčešće ograničena i oskudna, iako se povremeno događa u slučajevima prenaplašene ekspresije (Vivanti i Salomone, 2015). Neke osobe u odrasloj dobi mogu naučiti mnoge socijalne vještine, no deficiti u teoriji uma su i dalje uočljivi (neprimjeren nedostatak svijesti o tuđim osjećajima i općenito nerazumijevanje negativnog utjecaja vlastitog ponašanja na druge osobe). U komunikaciji su često rigidni i stereotipni u socijalnim odgovorima, a naučena socijalna pravila često ne primijenjuju adekvatno u socijalnim situacijama (Harris, 2015).

Kašnjenje ili nedostatak govornog jezika mogu biti prisutno obilježje u djece s PSA, no nije nužno za dijagnozu. Ipak, to je nešto što roditelji lako uočavaju i stoga ih to najviše zabrinjava. Neki pojedinci koriste govor, no on je potpuno nerazumljiv ili ne koriste primjerene rečenične strukture. Moguće je i da koriste žargon, no ne u komunikacijsku svrhu. Vrlo je indikativno ukoliko dijete ne pokušava kompenzirati nedostatak govornog jezika upotrebom gesti (Vivanti i Salomone, 2015). Neuobičajeni govorni obrasci, neobične riječi ili fraze, eholalija i neuobičajena visina glasa u vokalizacijama ili riječima su karakteristike koje mogu perzistirati kroz cijeli život. Iako se komunikacija najčešće poboljšava s vremenom, poteškoće u pragmatici i prozodiji naročito su izražene. Teškoće u razvijanju, uspostavljanju i održavanju odnosa postaju očitije u školskoj dobi. U adolescenciji i odrasloj dobi socijalne interakcije mogu postati učestalije, ali se zadržavaju kvalitativne teškoće u vidu ukočenog, pretjeranog i socijalno neobičnog ponašanja (Vivanti i Salomone, 2015).

Ograničeni, repetitivni oblici ponašanja su heterogena skupina simptoma koji mogu biti prisutni od ranog djetinjstva i perzistirati kroz život, no njihova manifestacija se mijenja s dobi. Njihova prisutnost varira ovisno o dobi, kognitivnim sposobnostima i opsegu podrške okoline. Nisu distinktivno obilježje za PSA jer su prisutni i u drugim poremećajima kao što su psihijatrijski poremećaji, neurološka stanja i druga klinička stanja. Također, učestalije se javljaju kod djece s PSA i pridruženim intelektualnim teškoćama nego kod djece s PSA bez pridruženih teškoća (Vivanti i Salomone, 2015). Ipak, često jesu prisutni u djece i osoba s PSA, a karakteriziraju ih stereotipni i repetitivni pokreti poput motoričkih stereotipija (npr. mahanje rukama, ljuljanje, pljeskanje, pucketanje prstima, okretanje i sl.) i repetitivne upotrebe predmeta (npr. nizanje predmeta, okretanje kotača na autiću).

Uključuju i repetitivnu upotrebu govora (eholalija, idiosinkratski govor), ali i ograničene, fiksirane interese neobične u svom intenzitetu ili usmjerenosti (npr. neobičan interes za vlakovima i voznim redovima).

Inzistiranje na rutinama (npr. korištenje uvijek istog puta do kuće) i privrženost istim rasporedima još su jedna karakteristika PSA. Ukoliko se te rutine i rasporedi naruše, dolazi do otpora i često tantruma. Također, kod mnoge djece uočava se potreba za neobičnim senzoričkim istraživanjem predmeta (npr. njušenje predmeta, gledanje iz neobične perspektive) pa je stoga ta karakteristika uključena u DSM-V. Kao bitna karakteristika PSA uključena je i hipo- ili hiper- senzitivnost na senzorne podražaje koja se odražava negativnim reakcijama na razne zvukove (pokrivanje ušiju rukama) ili u neobičnim preferencijama u hrani (povezano uz teksturu i konzistenciju hrane). Harris (2015) navodi i kako je često prisutna smanjena ili pretjerana reakcija na bol.

Osim dijagnoze poremećaja iz spektra autizma, djeca mogu imati i pridružene teškoće. Zapravo, uočeno je kako nekoliko genetskih, medicinskih i psiholoških poremećaja ima veću učestalost u osoba s PSA nego u populaciji urednog razvoja. Prisutnost tih poremećaja u osoba s PSA nameće dodatne izazove povezane s procjenom i dijagnostikom, kao i s intervencijama. Rieske (2015) od genetskih poremećaja izdvaja: sindrom fragilnog X, tuberoznu sklerozu, Down sindrom te poremećaje koji su povezani s 15. kromosomom i 17. kromosomom. Od medicinskih stanja navodi astmu i alergije, gastrointestinalne probleme i epilepsiju, a od psiholoških poremećaja anksioznost, depresiju i ADHD. Dok se prije smatralo kako su intelektualne teškoće prisutne u čak 70-75% osoba s PSA, danas se smatra da je ta učestalost ipak manja i iznosi 40-55% (Newschaffer i sur., 2008).

### **3.4. Prije i nakon procjene**

Uzevši u obzir prethodno spomenuti kontinuirani i značajan rast broja djece s poremećajem iz spektra autizma, očito je kako PSA predstavlja jedan od velikih izazova današnjeg društva. Dijagnoza PSA sa sobom nosi jako puno posljedica. Ne utječe samo na kvalitetu života djeteta, već i njegovih roditelja i ostalih članova obitelji. Roditelji su često izloženi nepotpunim, a ponekad i proturječnim informacijama i različitim dijagnozama što doprinosi emocionalnom i tjelesnom iscrpljivanju cijele obitelji. Kako bi se navedeni negativni učinci prevenirali i sveli na minimum, nužno je što ranije prepoznati dijete s PSA i

uključiti ga u programe rane intervencije. Iz navedenih razloga, provedba probira olakšala bi i ubrzala cjelokupan proces uključivanja u stručnu podršku te posljedično doprinijela boljim razvojnim ishodima. Probir je napoželjnije prvi put provesti u dobi nakon 18 mjeseci te ponovno s 24 mjeseca, a prema mogućnostima i u dobi od 36 mjeseci kako bi se sa sigurnošću izdvojila djeca s PSA (Cepanec i sur., 2015).

Roditelji također mogu imati značajnu ulogu u ranom prepoznavanju odstupanja. Prema Cepanec i sur. (2015) u Sjedinjenim Američkim Državama osnovni znakovi upozorenja (eng. red flags) koji mogu upućivati na PSA u najranijoj dobi su: odsutnost smješka i drugih toplih, veselih ekspresija do 6. mjeseca i kasnije, odsutnost brbljanja do 12. mjeseca i kasnije, odsutnost interaktivnih gesta (gesta pokazivanja, posezanje ili mahanje) do 12. mjeseca, odsutnost pojave prve riječi u dobi od 16 mjeseci, odsutnost dvočlanih fraza sa značenjem u dobi od 24 mjeseca (ne uzimajući u obzir eholaliju), gubitak jezičnih ili socijalnih vještina u bilo kojoj dobi.

Ipak, samim postavljanjem dijagnoze ne rješava se problem i roditeljima se nameću nova pitanja i nedoumice, naročito oko uključivanja u sustav predškolskog odgoja i obrazovanja. U svojem radu Popčević, Ivšac Pavliša i Šimleša (2015) uvidom u roditeljske odgovore navode kako u Hrvatskoj postoji trend sve ranijeg prepoznavanja teškoća (oko 2. godine) i relativno brzog uključivanja u mrežu potpore kod više od polovice ispitanika (odmah nakon prepoznavanja teškoća ili nakon nekoliko mjeseci). Ipak, još uvijek postoji i veliki broj onih koji odlaze stručnjaku tek nakon pola, pa čak i godine dana. Sve to upućuje na još uvijek nedovoljno informiran i pripremljen sustav podrške. Iako se u navedenom istraživanju ističe kako je većina djece s PSA uključena u redovne vrtiće, značajno je istaknuti da je trećina roditelja nailazila na probleme pri uključivanju djeteta, a česte su i promjene vrtića zbog nerazumijevanja i nepoticajnih uvjeta.

Navedeno nam pokazuje da iako je očit napredak u stručnoj podršci, još uvijek ima mnogo problema i prepreka koje roditelji i stručnjaci trebaju savladati kako bi se djeci s PSA pružili uvjeti za primjerenu podršku i pozitivan ishod. Najveću pažnju treba posvetiti edukaciji većeg broja stručnjaka koji provode dijagnostički rad, osvještavanju okoline o nužnosti što ranijeg odlaska na stručnu procjenu i početka primanja stručne podrške, ali i razvoju primjerenije i dostupnije mreže potpore potrebne djeci s PSA.

#### **4. HETEROGENOST POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA**

Jedan od ključnih izazova u razumijevanju poremećaja iz spektra autizma jest heterogenost. Osobe s autizmom pokazuju iznimnu kliničku varijabilnost u stupnju ozbiljnosti i težini njihovih simptoma.

Waterhouse (2013) ističe kako su mnogi naponi uloženi u rješavanje pitanja heterogenosti. Upravo iz tog razloga došlo je do reformulacije kriterija za postavljanje dijagnoze poremećaja iz spektra autizma. Posljedično, došlo je do povećanja prevalencije i heterogenosti poremećaja, ponajviše zbog otvorene prirode kriterija. Heterogenost se proteže u odnosu na intelektualno funkcioniranje, jezične vještine i širok raspon komunikacijskih, socijalnih i bihevioralnih teškoća. Na primjer, nedostaci u socijalnoj komunikaciji jesu središnje dijagnostičko obilježje u postavljanju dijagnoze PSA, no njihov raspon u pojedinaca koje obuhvaća je vrlo velik. Heterogenost je prisutna i u svim ostalim aspektima kod zahvaćenih pojedinaca. Osim dijagnostičkih simptoma postoji i mnogo pridruženih simptoma koji nisu nužni za dijagnozu no učestalo prate dijagnozu poremećaja iz spektra autizma. Na primjer: poremećaji spavanja, hranjenja (u smislu izbirljivosti u odabiru hrane, konzistencije hrane), teškoće fine motorike. Postoji i veliki broj pridruženih teškoća i poremećaja, koje su ranije navedene u radu. Kada uspoređujemo pojedince s PSA jasno se može uočiti kako nisu kod svih prisutni isti simptomi, a razlikuju se i u stupnju izraženosti.

Osim velikog raspona varijacija u dijagnostičkim obilježjima PSA, velika heterogenost je prisutna i u kognitivnim deficitima, kao i u samim uzrocima - genetskim i okolinskim. Postoji nepoznat broj specifičnosti u građi mozga i veliki broj različitih genetskih i kromosomskih rizičnih čimbenika koji su do danas identificirani. Kao i genetski, okolinski čimbenici također imaju svoje mjesto u analiziranju heterogenosti poremećaja iz spektra autizma. Kao što će se prikazati dalje u radu; i oni variraju od pojedinca do pojedinca te dodatno naglašavaju koliko su PSA zapravo klinički varijabilni poremećaji.

#### **5. UZROCI POREMEĆAJA IZ SPEKTRA AUTIZMA**

Kroz povijest, a naročito u proteklom desetljeću, poremećaj iz spektra autizma predmet je interesa raznih disciplina, uključujući molekularnu biologiju, neuroznanost, kognitivne znanosti, razvojnu psihologiju, pedagogiju, psihijatriju, filozofiju uma,

lingvistiku, računalnu znanost (umjetnu inteligenciju) i antropologiju (Vivanti i Salomone, 2015).

Iako je poremećaj iz spektra autizma prvi put opisan mnogo ranije, tek 1980-ih godina dolazi do pojave istraživanja mogućih neurobioloških osnova. Mnogi od istraživača nastojali su pronaći poveznicu između promjena u anatomiji mozga i bihevioralnih karakteristika i drugih teškoća koje karakteriziraju poremećaj. Harris (2015) ističe kako je jedna od bioloških karakteristika osoba s PSA ubrzan rast mozga tijekom ranog djetinjstva. Kod otprilike 20% osoba s PSA dolazi do makrocefalije. Pri rođenju opseg glave je urednog raspona, no tijekom prvih 18 mjeseci dolazi do pojačanog rasta i taj rast rezultira povećanjem samog mozga za otprilike 10%. Upravo to povećanje karakteristično je za dječake kod kojih je uočena regresija, što ukazuje na mogućnost da bi se regresija mogla predvidjeti kod djece s naglim rastom i povećanjem glave još u ranoj dobi. Također, Harris (2015) navodi kako je u osoba s PSA općenito stanjen korteks, naročito u lijevom temporalnom i parijetalnim režnjevima. Tijekom vremena predlagani su mnogi mehanizmi koji objašnjavaju je li to posljedica prevelikog broja neurona i/ili smanjenog broja sinapsi tijekom razvoja. Uočena je prevelika količina ekstraaksijalne tekućine i uvećanje amigdale, ali i specifična raspodjela sive i bijele tvari mozga (Harris, 2015). Svi ti procesi odvijaju se tijekom prenatalnog razdoblja što upućuje na rane razvojne smetnje u ključnim područjima mozga.

Dugi niz godina vjerovalo se kako je poremećaj iz spektra autizma genetski i nasljedni poremećaj. Prema Waterhouse (2015) od 1977. godine, kada su autori Folstein i Rutter objavili blizanačku studiju o povezanosti poremećaja iz spektra autizma i genetskih čimbenika te identificirali autizam kao psihijatrijski poremećaj s vrlo visokom stopom nasljednosti, niz istraživača nastavio je debatirati i istraživati utjecaj genetike na PSA. Pretpostavljeno je kako su genetski čimbenici odgovorni za čak 90% rizika za nastanak PSA. Istraživanja genetike tijekom godina istaknula su stotine uzročnih gena ili gena koji osobu čine osjetljivijom za nastanak PSA. Danas se smatra kako su genetski čimbenici ipak manje značajni u etiologiji svih neurorazvojnih poremećaja te da utječu najviše 30-40% (Aschner i Costa, 2015).

Nadalje, Landrigan, Lambertini i Birnbaum (2012) ističu kako je sasvim sigurno da PSA i drugi neurorazvojni poremećaji imaju određenu genetsku podlogu i mogu se izdvojiti geni kandidati koji su odgovorni. Sa svakim napretkom u metodologiji istraživanja genetike, uočene su nove varijante gena koje povećavaju rizik za PSA. U većini slučajeva, radi se o



neuobičajenim kombinacijama, najčešće karakterističnima samo za tog pojedinaca. Najučestalije, kao odgovorne za porast rizika za PSA su se isticale varijacije u broju kopija kromosoma ili njihovih segmenata (eng. copy number variation, CNV), kao što su delecija ili duplikacija kratkog kraka (p) kromosoma 16, duplikacija kromosoma 15q11 ili duplikacija kromosoma 7q11 (Landrigan i sur., 2012). Svaka od navedenih delecija i duplikacija gena prisutna je u 0,5-2% djece s PSA. Sveukupno, smatra se kako su varijacije u broju kopija kromosoma ili njihovih segmenata prisutne u 9-10% djece s PSA (Harris, 2015). Pomoću novih metoda sekvencioniranja identificirano je još neuobičajenih varijanta koje, kada se pribroje varijacijama u broju kopija i slučajevima sindroma, ukazuju na značajan genetski rizik koji varira i do 20% u djece s PSA (Harris, 2015).

No, Sealey i sur. (2016) naglašavaju da je bitno uzeti u obzir kako detaljno proučavanje mnogih istraživanja te njihovih ishoda i tvrdnji koje podupiru tezu o genetskim uzrocima ukazuje na mnogo netočnih interpretacija, metodoloških dvojbi, nedovoljno preciznih i približnih procjena i nepotvrđenih izvještaja. U prilog toj tvrdnji idu i rezultati istraživanja Hallmayera, Clevelanda, Torresa, Phillipisa, Cohena, Torigoea, Millera, Fedelea, Collinsa, Smitha, Lotspeicha, Croena, Ozonoffa, Lajoncherea, Grethera i Rischa (2011) koji su proveli dosad najopsežnije istraživanje blizanaca te uočili kako nema dovoljne povezanosti između PSA i jednojajčanih blizanaca. Očekivano je da će povezanost biti vrlo velika ukoliko je u etiologiji PSA ključan genetski materijal s obzirom da su jednojajčani blizanci genetski potpuno identični. Istaknuli su kako su genetski čimbenici odgovorni za samo 38% varijacija u PSA. Dodatno, povezanost između PSA i dvojajčanih blizanaca istaknula je važnost okoline i okolinskih čimbenika kojima su blizanci izloženi te njihov doprinos za nastanak PSA (oko 58%). Uočili su kako utjecaj okolinskih čimbenika započinje i prije rođenja, no istaknuli su još i perinatalne i postnatalne učinke okoline.

Ipak, neki autori, na primjer Cheslack-Postava, Suominen, Jokiranta, Lehti, McKeague, Sourander i Brown (2014) ističu kako etiologija PSA proizlazi iz složene kombinacije genetskih i okolinskih čimbenika i kako je najbitnije razdoblje za utjecaj negenetskih čimbenika upravo prenatalno razdoblje. Noviji istraživački rad na ovom području sve veću važnost pridaje okolinskim uzrocima i njihovim mehanizmima utjecaja, a prema mnogim istraživačima okolinski čimbenici mogu potaknuti ili pojačati genetski rizik.

## 6. OKOLINSKI UZROCI

Jedna od najstarijih teorija o uzrocima poremećaja iz spektra autizma nastala je 1943. godine. Leo Kanner je kao mogući uzrok tada novoopisanog poremećaja nazvanog *infantilni autizam* istaknuo jedan okolinski čimbenik. Proučavajući majke djece s PSA uočio je kako nisu dovoljno osjetljive na emocionalne potrebe svoje djece. Stoga je pretpostavio da je uzrok poremećaja urođena nesposobnost razvijanja komunikacije uvjetovana hladnim i odbijajućim držanjem majke prema djetetu. S obzirom da je samo dvoje djece koje je opisao u pubertetu dobilo epileptičke napadaje, a u troje su nađeni blaži neurološki ispadi, isključivo psihogeni uzročni činitelji su isključeni (Bujas Petković, 2010).

Dok su se ranije teorije fokusirale na roditeljske karakteristike poput inteligencije, uspjeha, nedostatka privrženosti; novije teorije su usmjerene na utjecaj neurotoksina i povezanih rizičnih čimbenika. Prema Rieske (2015) u mnogim rezultatima istraživanja ponajviše je istaknuta važnost prenatalnog okruženja, kao i utjecaj nekih čimbenika nakon rođenja. Harris (2015) ističe nekoliko ključnih okolinskih čimbenika: ekstremno niska porođajna težina, kratki intervali između trudnoća, infekcije u trudnoći, dob roditelja (naročito oca), razvoj i primjena reproduktivne tehnologije.

### 6.1. Prije začeća

Najčešće istraživani uzroci poremećaja iz spektra autizma prije začeća jesu: dob oca i majke, autoimune bolesti roditelja, sociodemografski status roditelja, razmak između trudnoća, redosljed rođenja, mjesec (godišnje doba) rođenja i tretmani neplodnosti uz primjenu reproduktivne tehnologije.

#### 6.1.1. Dob roditelja

Jedna od novijih teorija uzroka PSA je teorija prema kojoj značajan utjecaj na povećanje rizika za nastanak poremećaja ima dob roditelja. U današnje vrijeme žene se sve kasnije odlučuju na djecu, a uz razvoj reproduktivne tehnologije im je to dodatno olakšano u starijoj dobi nego prije. No, Hediger, Bell, Druschel i Buck-Louis (2013) ističu kako upravo

starija dob majke, korištenje potpomognute oplodnje (odnosno reproduktivne tehnologije) i posljedično veća učestalost višestrukih trudnoća povećavaju rizik nastanka neurorazvojnih teškoća i poremećaja. Tako na primjer povećana dob majke povećava rizik za neplodnost, rani pobačaj, fetalne kromosomske aberacije, nisku porođajnu težinu i kongenitalne malformacije; dok povećana dob oca povećava rizik za shizofreniju, neurokognitivne deficite, karcinom u ranom djetinjstvu, nisku porođajnu težinu i općenito oštećenja DNA u djece (Shelton, Tancredi i Herz-Picciotto, 2010). Waterhouse (2013) ističe kako se unatoč tome što kod mnogih poremećaja postoji povezanost starije dobi majke i povećanog rizika za nastanak tih poremećaja, veći naglasak treba staviti na dob oca. Hultman i sur. (2011, prema Waterhouse, 2013) proveli su desetogodišnje istraživanje u Švedskoj na više od milijun djece i utvrdili kako se rizik za nastanak PSA svakako može povezati s dobi oca. Počinje se povećavati u dobi od 30 godina, stagnira u dobi od 40 godina, a ponovni rast je nakon 50. godine oca. Također su otkrili kako očevi stariji od 55 godina imaju 4,4 puta veće vjerojatnost da dobiju dijete s PSA. Reinchenberg, Gross, Wiser, Bresnan, Silverman, Harlap, Rabinowitz, Shulman, Malaspina, Lubin, Knobler, Davidson i Susser (2006) nisu pronašli korelaciju između dobi majke i PSA, ali očevi stariji od 45 godina imaju 4,5 puta veću vjerojatnost da će dobiti dijete s PSA, nego očevi koji imaju 30 godina i manje. Zanimljivo, Waterhouse (2013) navodi kako istraživači nisu pronašli dodatno povećan rizik ako su oba roditelja starija, što bi se moglo očekivati ako jedan stariji roditelj povećava rizik za nastanak PSA.

Lampi, Hinkka-Yli-Salomäki, Lehti, Helenius, Gissler, Brown i Sourander (2013) proveli su istraživanje na djeci rođenoj od 1987. do 2005. godine u Finskoj. Ispitali su povezanost dobi roditelja i rizik za nastanak PSA. Usporedili su 4700 djece s PSA s kontrolnom skupinom i zaključili da je za nastanak PSA najrizičnija skupina očeva u dobi od 35 do 49 godina te da se u tim skupinama rizik za djecu s PSA povećava čak 40-50%. Vezano uz Aspergerov sindrom, zaključili su da je rizičan čimbenik dob majke i to od 35. godine. U kategoriji nespecificiranog pervazivnog razvojnog poremećaja najveći rizik prisutan je u dobi majke od 15 do 19 godina, te kod majki starijih od 40 godina kod kojih je rizik bio povećan za čak 60 %.

Još veća studija provedena je u Kaliforniji (Shelton i sur., 2010). Uključeno je 12 000 ispitanika kroz razdoblje od 10 godina (od 1990. do 1999. godine) te je uočeno da najmanji rizik imaju majke do 25 godina, a najveći majke starije od 40 godina. A kod očeva najrizičnijom se pokazala skupina starija od 40 godina u kombinaciji s majkama mlađima od

30 godina. Waterhouse (2013) ističe kako dob majke povećava rizik zbog toga što s godinama dolazi do disfunkcije imunološkog sustava i lošije sposobnosti formiranja posteljice, ali i akumulacije raznih toksina kojima je izložena. Kod očeva s godinama dolazi do mutacija genetskog materijala.

Sandin, Hultman, Kolevzon, Gross, MacCabe i Reichenberg (2012) proveli su još jednu veliku meta-analizu čiji su rezultati pokazali kako majke starije od 35 godina imaju veću vjerojatnost da dobiju dijete s poremećajem iz spektra autizma u usporedbi s majkama od 25 do 29 godina. Za razliku od istraživanja koje su proveli Lampi i sur. (2013), u ovom istraživanju rizik se smanjivao za majke mlađe od 20 godina.

### **6.1.2. Autoimune bolesti roditelja**

Autoimune bolesti su bolesti kod kojih organizam ne razlikuje zdravo tkivo i antigene koji izazivaju stvaranje antitijela. Kao posljedica javlja se niz reakcija koje uništavaju normalno tkivo. Mogu zahvatiti jedan ili više organa ili tkiva, a simptomi variraju ovisno o vrsti i lokaciji. Točan uzrok autoimunih bolesti nije poznat, a postoji preko 80 vrsta (Martin, 2015). Autoimune bolesti roditelja rizične su za njihovu djecu i kao jedan od mogućih ishoda često se navodi i poremećaj iz spektra autizma. Ukoliko se majčin imunološki sustav promijeni pod utjecajem autoimune bolesti, dolazi do stimuliranja većeg broja autoantitijela i imunocitoksina nego kod majki koje nemaju autoimune bolesti.

Chen, Zhong, Jiang, Zheng, Xionga, Ma, Qiua, Huo, Ge i Chen (2016) napravili su detaljan pregled i meta-analizu svih dotadašnjih relevantnih istraživanja o riziku za PSA povezanim s autoimunim bolestima majke. Navode kako su kod majki koje imaju djecu s PSA uočena antitijela za određene proteine, za razliku od majki koje nemaju djecu s PSA. Bolesti koje se u mnogim istraživanjima povezuju s povećanim rizikom za PSA jesu reumatski artritis, psorijaza, sistemski eritemski lupus (SLE) i autoimuna bolest štitnjače. Chen i sur. (2016) u prikazu rezultata istraživanja ističu kako postoji statistička povezanost autoimunih bolesti majke razvijenih tijekom trudnoće i povećanog rizika za PSA kod djece, te smatraju kako autoimune bolesti majke povećavaju rizik za PSA za oko 30%. Statistički značajnom pokazala se autoimuna bolest štitnjače razvijena u trudnoći, dok SLE, psorijaza i reumatski artritis nisu. Bitno je napomenuti da autoimune bolesti majke koje su se razvile prije trudnoće nisu povećavale rizik. Također, autoimune bolesti majke se češće povezuju s

PSA nego autoimune bolesti oca što implicira da su ključni učinci autoimunih bolesti na fetus tijekom trudnoće (Brown, Surcel, Hinkka-Yli-Salomäki, Cheslack-Postava, Bao i Sourander, 2015).

Štitnjača ili štitna žlijezda (lat. thyroidea) endokrini je organ i jedan je od najprokrvljenijih organa u tijelu. Smještena je u prednjem donjem dijelu vrata. Hormoni štitnjače utječu na funkciju svih organa. Bez njih nema urednog razvoja ni rada središnjeg živčanog sustava. Tijekom prenatalnog perioda fetus je u potpunosti ovisan o majčinih hormonima štitnjače do 12. tjedna gestacije, a imaju bitnu ulogu i do rođenja. Prema Yau i sur. (2015) ti hormoni uključeni su u formiranje hipokampusa, citoarhitekture somatosenzornog korteksa mozga, a smatra se da utječu na migraciju stanica, razvoj kortikalnih slojeva mozga i diferencijaciju stanica. Utječu na diferencijaciju oligodendrocita, astrocita i mikroglije, te indirektno utječu na mijelinizaciju i ekspresiju gena. Također, važni su za održavanje tjelesne temperature i održavanje normalne aktivnosti centra za disanje, kontrolu potrošnje energije i potrošnje kisika. Povećavaju kontraktilnost srčanog mišića i utječu na rad srca, a također pojačavaju i pokretljivost crijeva, utječu na pregradnju kosti, homeostazu šećera i masnoća u krvi. Uz anamnezu i klinički pregled u dijagnostici bolesti štitnjače koriste se: TSH, ukupni i slobodni tiroksin i trijodironin (T4 i fT4; T3 i fT3), autoantitijela protiv tiroidne peroksidaze i protiv tireoglobulina (anti-TPO i anti-TG), antitijela na TSH receptor, ultrazvuk štitnjače uz citološku punkciju i scintigrafija štitnjače (Majić Miletić, 2015). Tiroidna peroksidaza (TPO) je enzim koji sudjeluje u proizvodnji hormona štitnjače (tiroksina, T4 i trijodtironina, T3). Prisutnost antitijela na TPO u serumu (TPO-Ab) upućuje na postojanje neke autoimune bolesti štitnjače. Wasserman i sur. (2008, prema Brown i sur., 2015) navode kako se prisutnost TPO-Ab u majčinom serumu tijekom trudnoće povezuje sa senzornim oštećenjem sluha u djece.

Brown i sur. (2015) u svom istraživanju su testirali hipotezu da je rizik za PSA u djece povezan s izloženosti majčinom TPO-Ab enzimu. Osim analize TPO-Ab provedena je i sekundarna analiza kliničkog i subkliničkog hipotireoidizma, TSH i fT4. Rezultati su pokazali kako je rizik za PSA u djece majki s pozitivnim TPO-Ab tijekom trudnoće povećan za čak 80% u odnosu na majke koju su negativne na prisutnost TPA-Ab. Postotak se nije razlikovao s obzirom na spol djece. Također, nije bilo statistički značajne povezanosti između kliničkog i subkliničkog hipotireoidizma i PSA, kao ni povezanosti između TSH i fT4 i PSA. Unatoč činjenici da su nužna daljnja ispitivanja, ovi rezultati potencijalno olakšavaju rano otkrivanje rizične djece i ranu intervenciju.

Nadalje, povezanost autoimunih bolesti majke i oca i PSA ispitana je i istraživanjem u Švedskoj koje su proveli Keil, Daniels, Forssen, Hultman, Cnattingius, Söderberg, Feychting i Sparene (2010). Autoimune bolesti oba roditelja povezane su s povećanom vjerojatnosti za dijagnozu PSA u djece. Rizik je bio povećan kod dijabetesa tipa 1, idiopatske trombocitopeničke purpure, mijastenije gravis i reumatske groznice kod majke, dok je kod očeva bila manja povezanost. Ovo istraživanje ukazuje da je kod djece s dijagnozom PSA u obitelji najčešće prisutna neka autoimuna bolest, najčešće kod majke. Treba napomenuti kako su se u obzir uzeli roditelji koji su dijagnoze autoimunih bolesti imali prije trudnoće, ali i nakon rođenja i postavljanja dijagnoze PSA kod djeteta. Autori su uočili kako je gotovo 50% veća mogućnost za dijagnozu PSA do desete godine kod djece čiji roditelji imaju autoimunu bolest. Kao najznačajnija autoimuna bolest u ovom istraživanju istaknuo se dijabetes tip 1.

### **6.1.3. Sociodemografski status roditelja**

Mnogi sociodemografski čimbenici se povezuju s poremećajem iz spektra autizma. Najučestalije se ističu socioekonomski status (SES) i etnicitet. Posljedično, utjecaj potencijalno imaju i čimbenici koji čine sam socioekonomski status: visina primanja unutar obitelji, struktura obitelji, broj djece i obrazovanje roditelja. Van Meter, Christiansen, Delwiche, Azari, Carpenter i Hertz-Picciotto (2010) pokušali su istražiti postoje li u Kaliforniji geografski klasteri (područja) s učestalijom dijagnozom PSA i što utječe na njih ukoliko postoje. Analiza prostorne rasprostranjenosti poremećaja se često koristi kao prvi korak u prepoznavanju okolinskih čimbenika koji se geografski grupiraju i stoga uzrokuju povećanu učestalost na tom području. Uključili su više varijabli: SES, rasu/eticitet i dob roditelja. Pronašli su 10 klastera u kojima je povećan broj osoba s PSA i 2 potencijalna klastera povećanog rizika za PSA. Autori nisu ispitivali koji okolinski čimbenici imaju utjecaj na lokalizaciju i geografsko grupiranje osoba s PSA, no zaključili su kako je u većini od navedenih 12 klastera uočen viši stupanj edukacije roditelja, čimbenik koji se i u ranijim istraživanjima povezivao s povećanim rizikom za PSA. Ipak, iako se klasteri potencijalno mogu povezati s okolinskim čimbenicima, smatraju kako se oni mogu najbolje objasniti demografskim čimbenicima.

Nadalje, Leonard, Glasson, Nassar, Whitehouse, Bebbington, Bourke, Jacoby, Dixon, Malacova, Bower i Stanley (2011) u svojem su istraživanju ispitali pretpostavku kako postoje razlike u distribuciji sociodemografskih čimbenika kod djece s PSA i djece s intelektualnim teškoćama. U obzir su uzeli sljedeće varijable: razinu ekonomskih resursa, dob roditelja, narodnost, broj braće i sestara, bračni status, redoslijed rođenja i spol djeteta. Ispitanici su bila djeca rođena od 1984. do 1999. u Zapadnoj Australiji. Pokazali su kako je bolji socioekonomski status rizičan čimbenik za PSA bez pridruženih intelektualnih teškoća, a lošiji socioekonomski status rizičan čimbenik za veću učestalost blagih i umjerenih intelektualnih teškoća.

Djelomično slične rezultate iznose Pinborough-Zimmerman, Bilder, Bakian, Satterfield, Carbone, Nangle, Randall i McMahon (2011). Prema njihovom istraživanju majke koje pripadaju bijeloj rasi i nisu hispanskog podrijetla imaju pet puta veću vjerojatnost da će imati dijete s PSA bez pridruženih intelektualnih teškoća za razliku od majki pripadnica manjina; dok će obitelji s visokim prihodima 1,5 puta vjerojatnije imati dijete s PSA bez pridruženih intelektualnih teškoća za razliku od obitelji s manjim prihodima.

Prema autorima Schelly, Jiménez González i Solís (2015) u Sjedinjenim Američkim Državama uočeno je kako osobe s PSA često žive u klasterima, odnosno, u nekim kvartovima je PSA više zastupljen nego u drugima. No, treba uzeti u obzir radi li se o obiteljima koje žive u tim područjima duže vrijeme ili su naknadno došle zbog bolje dostupnosti specijaliziranih ustanova za dijagnostiku i stručnu podršku.

#### **6.1.4. Razmak između trudnoća**

Mnogi roditelji koji imaju jedno dijete i razmišljaju o drugom često se pitaju koji je idealan razmak između trudnoća. Cheslack-Postava i sur. (2014) smatraju kako je razmak između trudnoća modificirajući čimbenik koji utječe na prenatalno okruženje. I premali i preveliki razmak mogu negativno utjecati na nastanak štetnih uvjeta za fetalni razvoj. Premali razmak rezultira smanjenim zalihama potrebnih nutrijenata (poput folne kiseline), a također je moguće da su još uvijek prisutni upalni procesi od prethodne trudnoće. Prevelik razmak je povezan s povećanim rizikom za preeklampsiju te se smatra da rezultira tzv. „fiziološkom regresijom“ zbog neprilagođenih uvjeta krvne opskrbe. Isto tako, u velikom

broju slučajeva kada je prisutan mali razmak između trudnoća, radi se o neplaniranim trudnoćama što može značiti da majka ne zna da je trudna. U tom slučaju postoji rizik da prenatalna briga ne bude primjerena. Također, majka može biti izložena ponašanjima koja pridonose riziku, poput konzumacije alkohola ili pušenju, što negativno utječe na razvoj ploda. Cheslack-Postava i sur. (2014) proveli su dvije skupine istraživanja: prvu na pojedincima s PSA koji nisu prvorodena djeca i odgovarajućoj kontrolnoj skupini; a drugu na braći i sestrama od kojih jedan ima PSA. Rezultati su pokazali kako su razmaci između trudnoća koji su manji od 24 mjeseca i veći od 60 mjeseci značajno povezani s povećanim rizikom za nastanak PSA kod drugorođene i kasnije rođene djece. Najveći rizik se odnosio na razmake manje od 12 mjeseci i veće od 120 mjeseci. Postoji tri puta veća vjerojatnost da će drugom djetetu biti dijagnosticiran PSA ako je druga trudnoća nastupila u roku godine dana nakon rođenja prvog djeteta. Rizik za PSA se smanjio nakon godine dana od prve trudnoće, iako je ostao veći za djecu koja su bila začeta u manje od tri godine nakon što je rođeno prvo dijete.

Slične rezultate iznose i Beenstock, Raz i Levine (2015) prema kojima u obiteljima gdje jedno dijete već ima dijagnozu, rizik za rođenje drugog djeteta s PSA je 40% veći ukoliko je drugo dijete rođeno unutar dvije godine od prošle trudnoće.

### **6.1.5. Tehnologija potpomognute oplodnje**

Tehnologija potpomognute oplodnje (eng. assisted reproductive technology, ART) obuhvaća niz postupaka oplodnje od kojih je jedan od najučestalije primjenjivanih izvantjelesna odnosno „in vitro“ oplodnja (IVF). Prvo dijete začeto pomoću IVF postupka, Louise Brown, rođeno je 1978. godine, a u posljednjih 36 godina preko 5 milijuna djece je začeto pomoću tehnologije potpomognute oplodnje (Abdel-Mannan i Sutcliffe, 2015). D'Ángelo i sur. (2011, prema Waterhouse, 2013) su izvijestili kako je 2006. godine u Sjedinjenim Američkim Državama upotreba tehnologije potpomognute oplodnje rezultirala višeplođnim trudnoćama u 49% slučajeva, što je značajno veći postotak od dotadašnjih 3% prirodnih višestrukih trudnoća koje su zabilježene do te godine.

Iako se metode potpomognute oplodnje u načelu smatraju sigurnima, u posljednjih nekoliko godina stavljen je veliki naglasak na njihovo istraživanje i proučavanje učinaka, naročito jer se sve učestalije koriste. Abdel-Mannan i Sutcliffe (2015) navode kako prema



mnogim istraživanjima postoji sumnja kako ART metode povećavaju rizik za poremećaje genetskog koda, prijevremeni porod, nisku porođajnu težinu, premalu veličinu ploda u odnosu na gestacijsku dob, a sve kao posljedica trudnoća s više fetusa. Često se pri postupku potpomognute oplodnje uzima više embrija kako bi se povećala vjerojatnost implantacije i trudnoće, a to često rezultira višeplođnim trudnoćama. Stoga je Društvo za tehnologiju potpomognute oplodnje i Američko društvo za reproduktivnu medicinu izdalo smjernice vezane uz broj embrija koji se koriste u oplodnji što je za posljedicu imalo smanjenje broja višeplođnih trudnoća (Fountain, Zhang, Kissin, Schieve, Jamieson, Rice i Bearman 2015). No, neovisno o primjeni ART metoda, već i sama smanjena plodnost kroz duže vrijeme nosi rizik za gestacijske i neonatalne poteškoće. U mnogim istraživačkim radovima nekoliko čimbenika se ističe kao potencijalne značajne korelate PSA i ART metoda: višeplođne trudnoće, viša dob majke, viša razina edukacije majke i hormonalne teškoće. Prijevremeni porod i ekstremno niska porođajna težina se također povezuju s PSA. Ipak, istraživanja povezanosti metoda potpomognute oplodnje i poremećaja spektra autizma često daju oprečne rezultate. No, Fountain i sur. (2015) ističu važnost nekoliko metodološki dobro provedenih skandinavskih istraživanja:

1. Istraživanje u Danskoj pokazalo je kako postoji povećan rizik za PSA u djece rođene pomoću ART metoda. I iako razlika nakon prilagodbi varijabli nije bila značajna, uočen je veći rizik kod djevojčica, naročito rođenih nakon tretmana stimulacije jajnika.
2. Drugo istraživanje u Danskoj potvrdilo je blago povećan rizik za PSA i druge poremećaje kao posljedicu indukcije ovulacije i potpomognute oplodnje.
3. Slično, istraživanje u Švedskoj nije potvrdilo značajno povećan rizik za PSA nakon IVF postupaka, ali uočeno je da je kod nekih ART metoda rizik ipak veći nego kod drugih, ne samo za PSA, već i intelektualne teškoće.

Kako bi pokušali dati odgovor o povezanosti PSA i ART metoda, navedeni autori proveli su desetogodišnje istraživanje. Od ukupno 5 926 251 djeteta koje je rođeno u Kaliforniji u razdoblju od 1997. do 2007. godine, 48 865 (0.83%) je začeto uz pomoć reproduktivne tehnologije. Ukupno 32 922 (0.56%) djece ima dijagnozu poremećaja iz spektra autizma. Bivarijantnim analizama utvrđena je statistički značajna razlika između djece rođene uz ART i djece rođene bez ART u svim varijablama, osim spolu. Majke djece

začete uz pomoć reproduktivne tehnologije su češće bile prvorotkinje, starije, pripadnice bijele rase, s većom razinom obrazovanja. Djeca su češće rođena iz višeplođnih trudnoća, uglavnom manja u odnosu na gestacijsku dob, a bile su prisutne komplikacije u trudnoći i pri porodu. Također, kod te djece je kasnije učestalije bio dijagnosticiran PSA. Kada su usporedili djecu s i bez PSA na svim varijablama, uočene su statističke razlike; djeca s PSA su češće bili dječaci, iz višeplođnih trudnoća, čije majke su starije, pripadnice bijele rase, obrazovanije, koje su u trudnoći i pri porodu imale komplikacije. Učestalost dijagnoze PSA kod djece iz trudnoća uz ART bila je dvostruko veća (12,1 na 1000 rođenja) nego kod djece iz trudnoća bez ART (5,5 na 1000 rođenja), prema Fountain i sur. (2015). Također je zanimljivo da su komplikacije u trudnoćama (uz ART metodu) i pri porodu bile povezane s kasnijim dijagnozama PSA. No, kako i autori sami ističu, istraživanje ima svoja ograničenja, a teško je i razgraničiti mehanizme koji proizlaze iz ART metoda i mehanizme drugih već postojećih bioloških razlika povezanih s neplodnošću.

Nadalje, Lowry (2015) smatra kako je povećan rizik za PSA kod djece začete uz tehnologiju potpomognute oplodnje značajna posljedica komplikacija u trudnoći i pri porodu, naročito ukoliko se radi o višeplođnim trudnoćama, a ne posljedica same ART metode. Upravo zato smatra kako će prijenos samo jednog embrija znatno smanjiti rizik i učestalost PSA kod djece začete tim metodama.

#### **6.1.6. Redoslijed rođenja**

Turner, Pihur i Chakravarti (2011) analizirali su tri velike baze podataka ispitujući ima li redoslijed rođenja utjecaj na pojavu PSA u obiteljima s više od jednog djeteta s PSA i u obiteljima koje imaju samo jedno dijete s PSA. Pokazali su kako postoji statistički značajan, iako varirajuć uzorak učinka redoslijeda rođenja na pojavu PSA. U obiteljima u kojima postoji više osoba s poremećajem uočen je učinak V-oblika prema kojem su djeca rođena u sredini najrizičnija za PSA. U obiteljima u kojima samo jedna osoba ima poremećaj, učinak je linearan gdje svako iduće dijete u obitelji ima sve veći rizik za PSA. Također, autori navode kako je učinak redoslijeda rođenja ovisan o spolu u obiteljima u kojima samo jedna osoba ima poremećaj. U tim obiteljima učinak nije uočen kod djevojčica, no kod dječaka se rizik povećavao s redoslijedom rođenja. Najveći rizik je za drugo dijete, dok se za kasniju djecu rizik smanjivao.

Nešto detaljnije procjene spominju Beenstock i sur. (2015). U svojem su istraživanju ispitali na koji način redoslijed rođenja utječe na rizik za PSA kod idućeg djeteta. Na temelju analiziranih podataka zaključili su kako se rizik za još jedno dijete s PSA smanjuje ukoliko već imaju dijete bez teškoća prije i poslije djeteta s PSA. Ukoliko je dijete s PSA prvorodeno, a drugo dijete nema teškoća, rizik da će treće dijete imati PSA smanjuje se za 0,5%, a ako je i treće dijete bez teškoća, rizik za četvrto dijete se dodatno smanjuje za 1,1%.

Osim što redoslijed rođenja može utjecati na smanjenje odnosno povećanje rizika za nastanak poremećaja iz spektra autizma, autori Martin i Horriat (2012) izvijestili su kako redoslijed rođenja utječe i na samu jačinu poremećaja. Naime, uspoređujući prvorodenu i drugorođenu braću i sestre s dijagnozama PSA uočili su kako drugo dijete ima lošije rezultate na testovima verbalne i neverbalne inteligencije, neovisno o dobi i spolu djece, no samo ukoliko je razlika u dobi između djece manja od dvije godine. Autori sugeriraju kako su neki slučajevi PSA očito pod utjecajem različitog broja okolinskih čimbenika.

#### **6.1.7. Mjesec rođenja**

Dio znanstvenika smatra kako mjesec (godišnje doba) u kojem je dijete rođeno utječe na nastanak nekih poremećaja. Pronađene su povezanosti neobičnih koncentracija učestalijih začeca ili rođenja u određenim mjesecima u godini za poremećaje poput epilepsije, jezičnih poremećaja, poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (prema Waterhouse, 2013). Takve tvrdnje postoje i za poremećaj iz spektra autizma. Lee i sur. (prema Waterhouse, 2013) proveli su istraživanje na dvije skupine djece s dijagnozom PSA. Prvu skupinu je činilo 907 djece jedinaca, a drugu 161 dijete koje ima braću i/ili sestre. Istaknuli su kako su djeca jedinci s PSA najčešće rođeni u travnju, svibnju i listopadu, a djeca s PSA koja imaju braću i/ili sestre u prosjeku 2 do 4 tjedna ranije. Volkmar (2013) ističe dva čimbenika koja povećavaju rizik za PSA, ali nisu povezani s djetetom, već majkom. To su krvarenje majke u trudnoći, ali i vrijeme rođenja djeteta. Autor navodi kako postoje dva rizična perioda u godini kada je rizik povećan: u ožujku i u periodu krajem kolovoza i početkom rujna. S obzirom da u navodima Volkmar (2013) nije definirano radi li se o djeci jedincima ili ne, postoje određena slaganja s prije navedenim istraživanjem ukoliko uzmemo u obzir pomak od 2 do 4 tjedna. I autori Zerbo, Iosif, Delwiche, Walker i Herz-Picciotto (2011) spominju povećan rizik za PSA povezan s vremenom rođenja. Navode kako je u djece začete u zimskim mjesecima

(prosinac, siječanj i veljača) rizik veći za 6% u odnosu na ljetne mjeseci, sugerirajući utjecaj okolinskih čimbenika koji se mijenjaju kroz godišnja doba.

Lucock i Leeming (2013) u svojem su radu nastojali objasniti kako godišnje doba može utjecati na embrij u vrlo ranoj trudnoći. Njihov konstrukt se temelji na dokazima za prirodnu ulogu koja uključuje i trajanje i količinu UV zračenja. Trajanje UV zračenja ovisi o godišnjem dobu, a količina i o solarnom ciklusu. Ono što nije razjašnjeno jest je li za etiologiju PSA kritična mala ili velika izloženost UV zračenju? Zanimljivo je spomenuti kako su dva vitamina koja imaju vrlo bitnu ulogu tijekom trudnoće vrlo ovisna/osjetljiva na UV zračenje. Dok se folna kiselina uništava pod utjecajem UV zraka, vitamin D se sintetizira. Autori ističu kako su oba vitamina predmet mnogih istraživanja o uzročnosti PSA. Ipak, istraživanja na ovu tematiku su još rijetka i potrebna su iznimno opsežna i detaljnija istraživanja kako bi se ova teza potvrdila ili odbacila. Ono što bi trebalo uzeti u obzir jest da možda utjecaj ima potencijalna sezonska upotreba pesticida ili pojava određenih virusa u određenim periodima godine (Zerbo i sur., 2011).

## **6.2. Tijekom gestacije**

Okolinski rizični čimbenici u trudnoći su: krvarenja u trudnoći, višepodne trudnoće, infekcije majke, prehrana majke i uzimanje prenatalnih vitamina, uzimanje lijekova, izloženost alkoholu i drogama.

### **6.2.1. Krvarenja u trudnoći**

Do krvarenja u trudnoći dolazi u 20 do 30% potvrđenih trudnoća, najčešće za vrijeme prvih 20 tjedana gestacije. Oko polovica tih slučajeva završava spontanim pobačajem. Krvarenje u trudnoći je također povezano s drugim nepovoljnim ishodima trudnoće, poput niske porođajne težine, prijevremenog poroda, mrtvorodenosti i perinatalne smrti, a uzrok mogu biti mnogi porodnički i neporodnički poremećaji. Neki od tih uzroka su: prijeteći pobačaj, abrupcija posteljice, predležeca posteljica (lat. placenta praevia), poremećaj krvnih žila fetusa u pupčanoj vrpci ili posteljici (lat. vasa praevia), sinus marginalis krvarenje ili početak poroda. Sva ta stanja mogu pridonijeti nastanku fetalnog

distresa. Mnoga istraživanja navode krvarenja u trudnoći kao čimbenik rizika povezan s PSA.

Volkmar (2013) ističe kako krvarenje u trudnoći nije direktno povezano sa stanjem djeteta, ali povećava rizik za PSA. Suprotno tome, Polo-Kantola, Lampi, Hinkka-Yli-Salomaki, Gissler, Brown i Sourander (2014) u svojem istraživanju nisu pronašli povezanost.

### **6.2.2. Višeploidne trudnoće**

Višeploidna trudnoća je trudnoća s više od jednog ploda. Danas je znatno učestalija nego u prošlosti, pa tako neki izvori navode 75% više blizanačkih trudnoća od 1980-te godine, te više triplodnih i četveroploidnih trudnoća u odnosu na blizanačku (Stepanić, 2015). Rizici u višeploidnim trudnoćama su veći i tijekom same trudnoće, ali i što se tiče samog poroda. Brojni su razlozi učestalije pojave višeploidnih trudnoća. Mnoge žene u današnje vrijeme odgađaju majčinstvo do kasnije reproduktivne dobi, a tada se nerijetko suočavaju s nemogućnosti ostvarenja trudnoće prirodnim, spontanom putem. Tada se često podvrgavaju postupcima liječenja neplodnosti i tehnologiji potpomognute oplodnje, a takvi postupci češće rezultiraju višeploidnom trudnoćom. Glavni čimbenik pojave višeploidne trudnoće su lijekovi za liječenje neplodnosti. Rizici višeploidne trudnoće rastu što je više fetusa i rizici su tada veći i za majku. Ti rizici su: prijevremeni porod, porod carskim rezom, preeklampsija, novorođenčad manje porođajne težine, trudnički dijabetes, razvojne anomalije ploda, smrt fetusa „in utero“ (D'Ángelo i sur., 2011, prema Waterhouse, 2013). Jednoplodna trudnoća najčešće (u 90% slučajeva) završava terminskim porodom, između 37. i 42. tjedna. Višeploidna trudnoća u 60-90% posto slučajeva završava prijevremenim porodom: u 35. tjednu kada se radi o blizanačkoj, u 33. tjednu kada se radi o triplodnoj, u 30. tjednu u četveroploidnoj trudnoći (Stepanić, 2015).

Van Naarden Braun, Schieve, Daniels, Durkin, Giarelli, Kirby, Lee, Newschaffer, Nicholas i Pinto-Martin (2008) istražili su povezanost višeploidnih trudnoća i PSA, cerebralne paralize i intelektualnih teškoća. Obuhvatili su višeploidne trudnoće iz kojih su djeca rođena 1994. godine, prema podacima mreže Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM). Iako se pokazalo da sama višeploidna trudnoća nije povezana s PSA, a slabo je povezana s intelektualnim teškoćama; višeploidna trudnoća koja je rezultirala

preuranjenim porodom je povezana s oba poremećaja. Također, u višestrukim trudnoćama učestalije su intelektualne teškoće i dijagnoza cerebralne paralize.

### **6.2.3. Infekcije majke**

Pojam infekcija odnosi se na štetan prodor i umnožavanje nekog biološkog agensa, odnosno mikroorganizma u tijelu domaćina, a uzročnici infekcija su bakterije i virusi. Ukoliko je u trudnoći prisutna infekcija, bitno je znati da se ne radi samo o infekciji majke, već i o infekciji djeteta. Chauchan i Chauchan (2015) navode kako infekcije majke mogu dodatno pojačati ranjivost organizma te ga učiniti podložnijim nastanku PSA ili mogu uzrokovati alternacije gena i/ili ekspresije proteina, pojačavajući tako atipičan fenotip uočen kod osoba s PSA.

Bez obzira na činjenicu što se još ne zna postoji li mehanizam nastanka PSA kao posljedica prenatalnih infekcija, Rieske (2015) navodi da se radi o potencijalnom mehanizmu abnormalne mijelinizacije gena. Ističe kako virusne infekcije tijekom prvog tromjesečja trudnoće povećavaju rizik čak trostruko, kao i bakterijske infekcije tijekom drugog tromjesečja, iako ne u tolikom opsegu kao virusne infekcije.

Jedna od najčešće povezanih infekcija s povećanim rizikom za nastanak PSA jest kongenitalna rubeola. Kongenitalna rubeola je infekcija virusom rubeole koja nastaje u trudnoći i dovodi do pobačaja, mrtvorodenosti ili razvojnih poremećaja. Virus rubeole prenosi se zrakom ili bliskim kontaktom sa zaraženom osobom. Virus ulazi u krv i širi se cijelim organizmom, uključujući i posteljicu trudne žene. Ako infekcija nastane u prvih 16 tjedana, osobito prvih 8 do 10 tjedana trudnoće, postoji 40% do 60% vjerojatnosti da će nastati pobačaj ili se roditi dijete s teškoćama. Rana infekcija dovodi do nastanka razvojne mane srca ili oka. Infekcija u trećem mjesecu nosi 30 do 35% vjerojatnosti gluhoće ili srčane mane. Vjerojatnost opada za 10% tijekom četvrtog mjeseca trudnoće (prema Ivančević, 2008). Cijepljenje protiv rubeole prije trudnoće može spriječiti kongenitalnu rubeolu. Od 1969. godine kada je cjepivo postalo dostupno, značajno se smanjio broj djece rođene s kongenitalnom rubeolom. Trenutno se u SAD-u javlja oko 1-2 slučaja infekcije rubeole godišnje (Dobson, 2014). Hutton (2016) navodi kako neuropatološka i neuroradiološka istraživanja mozga djece s rubeolom i djece s PSA ukazuju na neke zajedničke karakteristike. Virus rubeole zahvaća arteriole mozga što dovodi do smanjene perfuzije u

određenim područjima mozga. PET snimke mozga djece s PSA također upućuju na smanjenu perfuziju u sličnim područjima mozga.

U svojem istraživanju Atladóttir, Thorsen, Østergaard, Schendel, Lemcke, Abdallah i Parner (2010) pronašli su statistički značajnu povezanost majčinih virusnih infekcija tijekom prvog tromjesečja i PSA u djece. Ukupno 283 djece bilo je izloženo infekcijama u prvom tromjesečju. Najčešća infekcija bila je gripa (25%), zatim virusni gastroenteritis (20%) i nespecificirane virusne infekcije (12%). Što se tiče virusa rubeole, 19 majki je imalo navedenu infekciju, no niti jedno dijete kasnije nije imalo PSA, kao ni djeca 7 majki koje su imale citomegalovirus.

Lee, Magnusson, Gardner, Blomström, Newschaffer, Burstyn, Karlsson i Dalman (2015) u svojem istraživanju povezanosti infekcija tijekom trudnoće i PSA navode četiri ključna zaključka: infekcije majke tijekom trudnoće povezane su s povećanim rizikom za PSA; povećan rizik uočen je i za virusne i bakterijske infekcije, kao i za druge infekcije; povećan rizik je uočen tijekom cijele trudnoće u svim tromjesečjima; infekcija je učestalije povezana s većim rizikom za PSA uz intelektualne teškoće nego PSA bez njih.

Ostale infekcije koje se još istražuju jesu gripa, toksoplazmoza, genitalne infekcije i kongenitalne citomegalovirus infekcije. Osim prenatalnih infekcija, smatra se da utjecaj na povećanje rizika imaju i infekcije nakon rođenja i tijekom ranog razvojnog perioda.

#### **6.2.4. Tjelesna težina i metabolički poremećaji**

Prevelika tjelesna težina (pretilost) predstavlja veliki višak masnog tkiva u tijelu. Komplikacije su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, mnogi oblici raka, kolelitijaza, masna jetra i ciroza, osteoartritis, psihološki poremećaji i prijevremena smrt. Dijagnoza se zasniva na indeksu tjelesne mase (eng. body mass index, BMI) i opsegu struka. Liječenje uključuje tjelovježbu, promjene u prehrani i ponašanju, te ponekad lijekove ili kirurški zahvat (Ivančević, 2010). Pretilost je dvostruko češća u žena niskog, nego u onih višeg socijekonomskog statusa. Pretilost i njezine komplikacije uzrokuju čak 300 000 slučajeva prijevremene smrti godišnje, prema čemu je to drugi po redu uzrok smrti nakon pušenja (Ivančević, 2010).

Krakowiak, Walker, Bremer, Baker, Ozonoff, Hansen i Hertz-Picciotto (2012) istražili su utječu li metabolička stanja majke tijekom trudnoće (dijabetes, hipertenzija i pretilost) na rizik za poremećaj iz spektra autizma i druge neurorazvojne poremećaje. Pokazalo se kako su sva tri metabolička poremećaja učestalija u majki djece s PSA i majki djece s drugim razvojnim kašnjenjima nego u majki u kontrolnoj skupini. Istaknuli su kako je dijabetes naročito povezan s teškoćama ekspresivnog jezika (sposobnost jezičnog izražavanja) u djece s PSA. Navode kako je oko 34% trudnica u Sjedinjenim Američkim Državama pretilo, a 8,7% ima dijabetes te ta stanja postaju ozbiljan javnozdravstveni problem zbog rizika za neurorazvojne probleme u djece.

Slične rezultate prikazuju i Gardner, Lee, Magnusson, Rai, Frisell, Karlsson, Idring i Dalman (2015) koji su proveli procjenu povezanosti roditeljskog indeksa tjelesne mase, prirasta težine u trudnoći i rizika za nastanak PSA. Uključili su ukupno 333 057 osoba rođenih od 1984. do 2007. godine, od kojih 6420 ima dijagnozu PSA. Procijenili su majčin indeks tjelesne mase na prvom pregledu u trudnoći, prirast težine u trudnoći i očev indeks tjelesne mase pri uključenju u vojsku. Rezultati su sugerirali kako je majčin indeks tjelesne mase povezan s rizikom za PSA. No, rezultati analize očevog indeksa tjelesne mase i indeksa tjelesne mase braće i sestara djeteta s PSA ukazali su kako majčin indeks tjelesne mase može biti krivo shvaćen i može odražavati druge rizične čimbenike u obitelji, kao što je genetika. Nešto jača povezanost pokazala se između prirasta težine u trudnoći i PSA gdje i premali i preveliki prirast težine povećavaju rizik. Ipak, rezultate treba uzeti s oprezom zbog nepotpunih podataka za očev indeks tjelesne mase i prirast težine u trudnoći, a nisu ispitani ni drugi neurorazvojni ishodi. Autori navode kako preeklampsija, dijabetes prije trudnoće i gestacijski dijabetes također utječu na povećanje rizika za PSA.

Hipertenzija (arterijska hipertenzija) se odnosi na povišeni krvni tlak. To je kronična bolest i predstavlja glavni čimbenik rizika za razvoj moždanog udara, aneurizme arterija, srčanog udara, zatajenja srca i kroničnog oštećenja bubrega. Promjene u prehrani i načinu života mogu pomoći pri normaliziranju vrijednosti krvnog tlaka i spriječiti nastanak povezanih komplikacija, a kod nekih bolesnika potrebno je liječenje lijekovima. Curran, Khashan, O'Keeffe i Kenny (2015) u svojem istraživanju su obuhvatili uzorak od 983 majke s hipertenzijom u trudnoći i 199 slučajeva djece s PSA. Uočili su značajnu povezanost i istaknuli hipertenziju kao rizičan čimbenik.



Još jedno opsežno istraživanje je potvrdilo povezanost šećerne bolesti (dijabetesa) i povećanog rizika za PSA u djece. Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (eng. International Diabetes Federation, IDF) dijabetes diljem svijeta pogađa oko 15% trudnica; od toga se u približno 87% slučajeva radi o gestacijskom dijabetesu, u 7,5% slučajeva o dijabetesu tipa-1 (inzulin-ovisni tip), a u 5% slučajeva o dijabetesu tipa-2 (Xu, Jing, Bowers, Liu i Bao, 2014). Dijabetes u majke povezuje se s povećanim rizikom za pobačaj, makrosomiju i druge štetne fetalne ishode.

Xu i sur. (2014) napravili su sistematiziran pregled dostupne literature povezane uz dijabetes i rizik za PSA i od ukupno 178 članaka izdvojili njih 12 za daljnju analizu. Prema navedenim rezultatima povezanost postoji i pokazala se statistički značajnom u svim analiziranim istraživanjima. Izloženost fetusa hiperglikemiji (posljediци bilo kojeg tipa dijabetesa majki) može povećati rizik za poremećaj iz spektra autizma temeljem nekoliko mehanizama: hiperglikemija majke može izazvati oksidativni stres u djeteta; posljedično nastaju slobodni radikali i obrambeni sustav slabi što opet vodi do oksidativnog stresa u posteljici; pretjerana debljina koja često prati dijabetes u trudnoći može potaknuti kronične upale.

#### **6.2.5. Prehrana majke i prenatalni vitamini**

Od trenutka začeća do rođenja djeteta, rast i razvoj ploda i posteljice ovisi o nutrijentima koje majka unosi hranom. Nužni su ne samo za dijete, već i za metaboličke procese u organizmu majke. Brojna istraživanja o učincima nutrijenata u posljednjih dvadeset godina pokazuju njihov pozitivan učinak tijekom trudnoće u prevenciji brojnih strukturalnih abnormalnosti koje za posljedicu mogu imati brojne poteškoće i stanja i tijekom same trudnoće (npr. hipertenzija, zastoj rasta ploda). Potrebe za određenim nutrijentima povećane su tijekom trudnoće pa se stoga njihovo uzimanje u obliku prenatalnih vitaminsko-mineralnih dodataka smatraju vrlo važnim za pravilan rast i razvoj djeteta te zdravlje buduće majke. Najvažniji vitamini su folna kiselina, vitamin A, vitamin B12, vitamin C i vitamin D, a od minerala cink, kalcij, magnezij i željezo. Kao najvažniji nutrijenti tijekom prvog tromjesečja trudnoće ističu se folna kiselina, vitamin B12 i cink, a tijekom drugog i trećeg tromjesečja željezo, kalcij i magnezij. Poznato je kako posljedica

loše prehrane i pothranjenosti tijekom trudnoće mogu biti i raniji porod i kašnjenje ili smanjene kognitivne sposobnosti (Waterhouse, 2013).

Folna kiselina vrsta je B vitamina koja se počela koristiti kao dodatak prehrani od 1943. godine. U mnogim istraživanjima potvrđen je pozitivan učinak koji folna kiselina ima u periodu začeća i tijekom trudnoće u prvom tromjesečju. Čini osnovu za razvoj fetalnih stanica, posteljice, eritrocita i epitelnog tkiva, a naročito je važna za zaštitu fetusa od defekta neuralne cijevi, ali i rascjepa usne i nepca. Stoga je od 1992. godine Zavod za javno zdravstvo Sjedinjenih Američkih Država preporučio trudnicama uzimanje 400 µg folne kiseline dnevno do 12. tjedna trudnoće. S obzirom na mnoge navode kako se od tada drastično povećava i prevalencija poremećaja iz spektra autizma, javila su se i nagađanja kako upravo uzimanje folne kiseline ima utjecaj na povećan rizik za PSA. Također se navodi i kako je u osoba s PSA snižena količina folne kiseline i folata u organizmu. Beard, Panser i Katusic (2011) napominju kako nema mnogo informacija o učinku prevelike količine folne kiseline na ljude, ali poznato je kako je za druge vitamine i minerale dokazano kako u prevelikoj količini mogu biti štetni. Za pretpostaviti je i da prevelika doza folne kiseline ima sličan učinak. Kako bi provjerili tvrdnje da je folna kiselina zaista čimbenik rizika u nastanku PSA i je li razina folne kiseline i folata smanjena u djece s PSA, Castro, da Silveira Klein, Baronio, Gottfried, Riesgo i Schweigert (2014) prikupili su dotadašnja relevantna istraživanja na tu temu i pružili sistematizirani pregled istraživanja njihovog međuođnosa. Prikupili su istraživanja objavljena od 2003. do 2013. godine, isključili su istraživanja koja nisu eksplicitno istaknula rezultate te je od ukupno 60 prikupljenih istraživanja, njih 11 zadovoljilo kriterije za daljnju analizu. Učinak dodataka folne kiseline na nastanak PSA, naročito u trudnoći, nije potvrđen. Epidemiološka povezanost folne kiseline i PSA nije pronađena. Rezultati su kontradiktorni, te su konačni zaključci u mnogim istraživanjima nedosljedni.

Iako su neka istraživanja isticala smanjenu razinu folata u osoba s PSA, utjecaj uvođenja dodataka folne kiseline u prehranu i njihov učinak na kliničke simptome tek treba ispitati. S obzirom na premali broj istraživanja, prijedlog autora je da se provede veliko istraživanje uzimajući u obzir procjenu seruma uz kontrolu uzimanja dodataka folne kiseline u osoba s PSA, promatrajući utjecaj na kliničke simptome. Ističu nužnost dugoročnog praćenja trudnoća uz uzimanje dodataka i kasnijih ishoda kod djece.

Treba spomenuti još jedno istraživanje povezano s prehranom u trudnoći. Shamberger (2011) je ispitaio prevalenciju poremećaja iz spektra autizma u odnosu na sudjelovanje u američkom programu „Žene, novorođenčad i djeca“ (eng. Woman, infants, and children, WIC). Program je usmjeren na populaciju žena koje su trudne, doje ili imaju dijete staro do 12 mjeseci i još jedno ili više djece starosti do 5 godina, a lošeg su socioekonomskog statusa. Kroz program se ženama osiguravaju kuponi za hranu, ali i edukacija o prehrani i nutrijentima. U istraživanju se pokazalo kako je u državama s najvećim brojem sudjelovanja u WIC programu bila najmanja učestalost PSA ( $p < ,02$ ). Također, ista povezanost pronašla se i u drugim okruzima. Na temelju rezultata autor je predložio kako bi prenatalna prehrana mogla biti uzročni čimbenik PSA.

Iako se prije nekoliko godina kao rizičan čimbenik za PSA spominjao i nedostatak vitamina D, suvremenija istraživanja to nisu potvrdila (prema Shamberger, 2011).

#### **6.2.6. Lijekovi i alkohol**

Kao jedan od učestalo povezivanih lijekova s nastankom PSA navodi se talidomid. Talidomid je predstavljen 1950-ih godina kao sedativni lijek koji umanjuje mučnine kod trudnica. Kroz nekoliko godina lijek je povučen zbog teratogenog učinka. Chauchan i Chauchan (2015) navode kako je u istraživanju provedenom na 100 ispitanika s embriopatijom (nenasljednom bolesti embrija) kasnije njih 5 imalo dijagnozu PSA i svih 5 je pripadalo skupini od ukupno 15 ispitanika koji su bili izloženi talidomidu u periodu od 20. do 24. dana gestacije, što implicira da je učestalost PSA u ovoj subpopulaciji 33%. Upravo taj period razvoja je period u kojem dolazi do zatvaranja neuralne cijevi i migracije prvih neurona koji formiraju motoričke jezgre moždanih živaca. Istraživanja provedena na talidomidu ukazuju kako PSA može biti posljedica vrlo ranih oštećenja mozga u razvoju uzrokovanih korištenjem tog lijeka.

Drugi lijek o kojem se učestalo debatira u kontekstu uzročnika PSA jest valproična kiselina (VPA), jedan od najčešće propisivanih lijekova u terapiji epilepsije. VPA je lijek koji se primarno koristi kao antikonvulziv, ali i kao stabilizator raspoloženja pa se primjenjuje i kod bipolarnog poremećaja i teških oblika depresije (Chauchan i Chauchan, 2015). Klinička istraživanja identificirala su mnogo rizičnih posljedica korištenja VPA u trudnoći, npr. kongenitalne malformacije i druga oštećenja, razvojno kašnjenje, sniženo

kognitivno funkcioniranje (Roulet, Lai i Foste, 2013). Također, Chauchan i Chauchan (2015) navode kako prenatalna izloženost životinja VPA može prouzročiti biokemijske abnormalnosti koje su slične onima uočenima kod osoba s PSA.

Postoji mnogo debata o štetnosti alkohola u trudnoći. Poznato je da velika konzumacija alkohola utječe na rast i razvoj ploda i može dovesti do fetalnog alkoholnog sindroma kojeg karakteriziraju oštećenja mozga, srca, jetra, bubrega, poremećaji rasta, smetnje vida i sluha. Naročito osjetljivo razdoblje jest prvo tromjesečje kada se dijete vrlo intenzivno razvija. Osim toga, djetetovi organi još uvijek ne mogu dobro razgraditi alkohol pa se on kroz bubrege putem urina ponovno vraća u plodovu vodu. Na taj načini alkohol kontinuirano prolazi kroz djetetov organizam. Donja granica količine alkohola koja ne bi bila štetna za dijete još uvijek nije sa sigurnošću određena. Iako je u nekim istraživanjima uočeno kako je u onim obiteljima koje imaju dijete s PSA češća konzumacija alkohola, ne može se povezati s povećanim rizikom za PSA, iako se zna da konzumacija alkohola i pušenje u trudnoći mogu utjecati na razvoj ploda (Newschaffer i sur., 2007).

Nadalje, Newschaffer i sur. (2007) kao potencijalno rizičan navodi i lijek mizoprostol koji se koristi za prevenciju i terapiju gastritisa i čira na želucu, ali zbog svojih svojstava koristio se i za prestanak neželjene trudnoće. Slične rezultate iznose Bandim i sur. (prema Dietert, Dietert i DeWitt, 2011) u svojem istraživanju te su zaključili kako postoji povezanost mizoprostola tijekom prvog tromjesečja trudnoće i povećanog rizika za nastanak PSA.

Waterhouse (2013) navodi kako alkohol, valproična kiselina, talidomid i mizoprostol utječu na razvoj između 18. i 42. dana gestacije narušavajući rast neurona, migraciju i diferencijaciju neurona, apoptozu stanica i sinaptogenezu.

Korištenje antidepresiva u trudnoći postalo je sve učestalije posljednjih godina, izazivajući zabrinutost kako potencijalno utječe na rizik za PSA. Croen, Grether, Yoshida, Odouli i Hendrick (2011) ispitali su navedenu hipotezu na ukupno 298 djece s PSA i njihovim majkama i 1507 djece bez teškoća i njihovim majkama. Rezultati su pokazali kako je jedna vrsta antidepresiva, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, udvostručio rizik za PSA, a ukoliko je korišten u trećem tromjesečju rizik se utrostručio. Isti su autori (prema Waterhouse, 2013) proveli i istraživanje utjecaja terbutalina koji se inače koristi u terapiji bronhijalne astme, ali i za spriječavanje preuranjenih trudova. U rezultatima su

opisali kako je rizik za PSA učetverostručen ukoliko je majka bila izložena terbutalinu više od 2 dana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

### **6.3. Za vrijeme poroda**

Perinatalni uzroci odnose se na čimbenike koji utječu na dijete za vrijeme poroda. S poremećajem iz spektra autizma se najčešće povezuju prijevremeni porod i niska porođajna težina.

#### **6.3.1. Prijevremeni porod i niska porođajna težina**

Prijevremenim porodom smatra se porod prije 37. tjedna trudnoće, a niska porođajna težina je ona ispod 2500 grama. Ukoliko dođe do znakova prijevremenog poroda, nastoji se preventivnim mjerama odgoditi. Međutim kada je porod već započeo, ne može zaustaviti. U prijevremeno rođene djece neki organi i organski sustavi ne moraju biti u potpunosti razvijeni (npr. pluća, mozak, krvožilni i gastrointestinalni sustavi) i takva novorođenčad zahtijeva posebnu neonatalnu skrb. Newschaffer i sur. (2007) u svojem su radu istaknuli nekoliko perinatalnih čimbenika koji se učestalije povezuju s PSA: porod carskim rezom, prijevremeni porod, niska porođajna težina, te nizak APGAR test (test za procjenu kliničkog stanja i vitalnosti novorođenčeta).

Gardener, Spiegelman i Buka (2011) proveli su meta-analizu 40 istraživanja kako bi ispitali povezanost perinatalnih i neonatalnih komplikacija i čimbenika i PSA. Izvijestili su kako rizik povećavaju općenito abnormalan stav, stav zatkom, komplikacije oko pupčane vrpce (prolaps, omatanje oko vrata), višeploidne trudnoće, vrlo niska porođajna težina, premala veličina za gestacijsku dob, fetalni distress, nizak APGAR nakon 5 minuta, urođene malformacije, aspiracija mekonija, neonatalna anemija, inkompatibilnost Rh-faktora i hiperbilirubinemija. Iako se u ovoj meta-analizi carski rez pokazao kao čimbenik koji povećava rizik za 26%, daljnjom analizom nije se pokazao statistički značajnim.

Unatoč tome što nema dovoljno dokaza koji impliciraju kako je jedan perinatalni ili neonatalni čimbenik odgovoran u etiologiji PSA, istraživanja pokazuju kako izloženost većem broju tih čimbenika povećava rizik. Također je bitno napomenuti kako uočena

povezanost tih čimbenika i povećanog rizika možda odražava posljedice prethodnih prenatalnih komplikacija (Gardener i sur., 2011).

Volkmar (2013) je napravio pregled čimbenika koji su povezani uz porod i rano postnatalno razdoblje i istaknuo njihov učinak na rizik za poremećaj iz spektra autizma; čimbenici koji su značajno povezani s PSA su jednaki onima koje su naveli Gardener i suradnici (2011), a čimbenici koji nisu povezani s PSA su: preuranjena ruptura membrane, odgođen porod, gubitak plodove vode dan prije poroda, analgezija tijekom poroda, mekonijaska plodova voda, acidoza, dislokacija ramena, hipoglikemija, hipokalcemija, povraćanje novorođenčeta, intrakranijalno krvarenje, makrocefalija, abnormalna fetalna srčana aktivnost, porod nakon termina, visoka porođajna težina i upotreba inkubatora.

Prema Polo-Kantola i sur. (2014) nizak APGAR u prvoj minuti nakon poroda povezan je s PSA, a može ukazivati na fetalni distress. Također, rizik povećava i indukcija poroda, a rizik je veći i kod muške djece koja su bila hipoksična pri rođenju. Naime, spor rast fetusa, fetalni distress, omatanje pupčane vrpce oko vrata, nizak APGAR, respiratorni distress, oživljavanje, aspiracija mekonija i carski rez su potencijalni rizični čimbenici koji također povećavaju rizik za hipoksiju (Gardener i sur., 2011). Autori smatraju da pažnju treba usmjeriti i na činjenicu da hipoksija povećava dopaminergičku aktivnost, a postoje dokazi kako je u PSA prisutna pretjerana aktivacija dopamina. Slične rezultate iznose Polo-Kantola i sur. (2014) koji su utjecaj tih čimbenika ispitali u odnosu na klasifikaciju prema priručniku DSM-IV. Inducirani porod pokazao se povezanim s rizikom za pervazivni razvojni poremećaj, no s interpretacijom tih podataka valja biti oprezan jer se ne zna što je dovelo do potrebe za induciranjem poroda. Svi rizični opstetrički čimbenici koji ukazuju na fetalni distress pokazali su povezanost s autizmom i pervazivnim razvojnim poremećajem, no nisu s Aspergerovim sindromom. Na temelju ovih rezultata ne može se donijeti valjani zaključak o uzročnosti PSA, jer nije poznato djeluju li ti čimbenici nezavisno ili kao posrednici.

Prema Fountain i sur. (2015) prijevremeni porod i porođajna težina ispod 10. percentila za gestacijsku dob dvije su varijable koje povezuju PSA i ART metode.

Temeljem pretpostavke da bitan utjecaj imaju preuranjen porod i niska porođajna težina, autori Guy, Seaton, Boyle, Draper, Field, Manktelow, Marlow, Smith i Johnson (2015) pretpostavili su kako će među djecom koja su rođena prije termina biti veća učestalost pozitivnih M-CHAT upitnika nego u kontrolnoj skupini. M-CHAT je upitnik za

roditelje koji se sastoji od 23 čestice, a služi za identifikaciju ranih ponašanja povezanih s PSA u djece starosti od 16 do 30 mjeseci. Analiza podataka prema rezultatima upitnika je pokazala kako su djeca koja su znatno ranije rođena i imaju nisku porođajnu težinu povezana s 3,7 puta većim rizikom za PSA. Bitno je napomenuti kako su isključena djeca sa senzorno-neuralnim oštećenjima, te kako su isključena djeca za koju se utvrdilo da su dobiveni lažno pozitivni rezultati. Autori ističu kako je u odnosu na prijašnja istraživanja prevalencija pozitivnih M-CHAT upitnika u njihovom istraživanju znatno manja jer u prijašnjim istraživanjima nije proveden intervju nakon upitnika i nisu ni uzeli u obzir neurorazvojna odstupanja koja su česta kod prijevremeno rođene djece (nisu isključili lažno pozitivne rezultate).

Treba uzeti u obzir da, iako mnoga istraživanja podupiru hipotezu da perinatalne i neonatalne komplikacije mogu povećati rizik za poremećaj iz spektra autizma, specifične komplikacije, raspon učinka i općenito zaključci tih istraživanja su nedosljedni. To može biti posljedica i metodoloških pristupa, dijagnostičkih kriterija, odabira i veličine uzorka i same procjene izloženosti.

#### **6.4. Neurotoksini**

U današnje vrijeme djeca su u opasnosti da svakodnevno budu izložena čak 3000 sintetičkih kemikalija koje se masovno proizvode. Te kemikalije (eng. High production volume, HPV) nalaze se u mnogim proizvodima za svakodnevnu upotrebu, kao što su lijekovi i kozmetika, ali nalaze se i u motornim gorivima i građevinskim materijalima. Također, prisutne su na odlagalištima otpada, a redovito ih se može detektirati pri analizi zraka, hrane ili vode za piće. Prema Sealey i sur. (2016) u krvi i urinu gotovo svakog Amerikanca može se pronaći mjerljiva količina tih kemikalija, uključujući i u trudnica. Ono što je bitno napomenuti je da je dosad samo 20% tih kemikalija testirano na potencijalno uzrokovanje neurorazvojne toksičnosti iako su u masovnoj upotrebi. Landrigan i sur. (2012) istaknuli su listu od deset kemikalija i kombinacija koje su vrlo rasprostranjene u okolini, a sumnja se da uzrokuju neurotoksičnost. To su: olovo, metil-živa, poliklorirani bifenili, organofosforni pesticidi, organoklorni pesticidi, endokrini disruptori, ispušni plinovi motornih vozila, policiklički aromatski ugljikovodici, bromirani usporivači plamena i perfluorirani ugljikovodici.

Toksične kemikalije uzrokuju oštećenja ljudskog mozga tijekom razvoja direktno ili kroz interakcije s genomom. Landrigan i sur. (2012) navode kako je 3% neurobiheviornalnih poremećaja uzrokovano zbog direktne izloženosti toksinima, a 25% je uzrokovano interakcijama okolinskih čimbenika i urođenom osjetljivosti organizma.

Endokrini disruptori (eng. Endocrine-disrupting chemicals, EDCs) su kemikalije koje, kako sam naziv kaže, negativno utječu na endokrini (i hormonalni) sustav. U malim dozama su prisutni i u proizvodima koji se svakodnevno koriste. U te kemikalije ubrajaju se: bisfenol A (BPA), pesticidi, poliklorirani bifenili (PCBs), poliklorinirani difenil eteri (PBDEs) i ftalati. Chauchan i Chauchan (2015) navode kako te kemikalije uzrokuju neurorazvojne poremećaje, između ostalih i poremećaj iz spektra autizma. Smatraju da izloženost endokrinim disruptorima tijekom ranog razvoja može dovesti do dugoročnih promjena u socijalnom i senzoričkom funkcioniranju. Bisfenol A kemikalija je koja je sastojak jedne vrste plastike (polikarbonata), konstrukcijskog materijala od kojeg se izrađuju spremnici za prehrambene proizvode, kao što je ambalaža za napitke, bočice za hranjenje dojenčadi, čaše, tanjuri i drugi spremnici za čuvanje hrane (Rujnić-Sokele, 2012). Chauchan i Chauchan (2015) izdvajaju bisfenol A kao kemikaliju koja može uzrokovati oksidativni stres za koji se smatra da ima ulogu u etiologiji PSA. Autori navode da je PSA biheviornalno određen no da se treba usmjeriti na biokemijske i imunološke abnormalnosti uočene u poremećaju. Naime, Chauchan i Chauchan (2015) napominju da postoje opsežni dokazi kako oksidativni stres može biti poveznica između podložnih gena i okolinskih rizičnih čimbenika što rezultira kliničkim razvojem poremećaja iz spektra autizma. Oksidativni stres je stanje organizma u kojem dolazi do povećanog stvaranja slobodnih kisikovih čestica (eng. reactive oxygen species, ROS). Kod optimalnog funkcioniranja obrambenog antioksidacijskog sustava organizma i normalnog imunološkog odgovora, mehanizmom prilagodbe povećava se količina vlastitih antioksidanata koji neutraliziraju te čestice. U prilog teoriji idu pronađeni tragovi lipidne peroksidaze, znakovi oksidacije proteina i DNA pronađeni u uzorcima krvi i urina i u mozgu osoba s PSA nakon smrti.

Ftalati su organski kemijski spojevi, esteri ftalatne kiseline i alifatskih alkohola koji su poznati kao plastifikatori ili omekšivači. Koriste se u proizvodima za osobnu njegu poput šampona i parfema. Mogu se unijeti kroz hranu ili udahnuti kroz kontaminirani zrak ili prašinu. Mnoge studije upozoravaju o štetnosti i učinku ftalata koji na ljudski organizam djeluju kao hormonski disruptori. Smatra se da smanjuju plodnost u muškaraca i imaju kancerogen učinak, a kroz posteljicu se prenose na fetus u trudnoći. Iako još nije provedeno



dovoljno studija o povezanosti s PSA, izloženost ftalatima zabrinula je mnoge stručnjake zbog povezanosti s razvojnim i reproduktivnim toksičnim učincima (Chauchan i Chauchan, 2015).

Pesticidi čine još jednu skupinu kemikalija koja ima negativan utjecaj na kognitivni razvoj. To su proizvodi kemijskog ili biološkog porijekla koji su namijenjeni zaštititi ekonomski značajnih biljaka i životinja od korova, bolesti i štetnih insekata. Roberts, English, Grether, Windham, Somberg i Wolff (2007) u svojem su istraživanju istražili veliki broj pesticida i potencijalnu povezanost s PSA. U obzir su uzeli varijable: vrste pesticida, udaljenost trudnica od pesticida i posljedičnu učestalost PSA. Izvijestili su kako su majke koje su živjele unutar 500 metara od mjesta na kojem je raspršen organoklorinski pesticid imale značajno veći rizik rođenja djeteta s PSA od majki koje su živjele na većim udaljenostima. Učinak pesticida bio je najveći tijekom prvih 8 tjedana gestacije.

U sličnom istraživanju Shelton, Geraghty, Tancredi, Delwiche, Schmidt, Ritz, Hansen i Hertz-Picciotto (2014) opisali su kako žene koje žive bliže pesticidima tijekom trudnoće imaju veći rizik da dijete ima razvojna kašnjenja ili PSA. Izloženost pesticidima u bio kojem trenutku trudnoće povećava rizik za PSA za čak 60%. Pretpostavlja se da pesticidi prolaze krvno-moždanu barijeru i na taj način utječu na razvoj mozga (Chauchan i Chauchan, 2015). Krvno-moždana barijera služi kao zaštita mozga od kemikalija koje se često nalaze u sastavu krvi, a ona istovremeno i ometa transport lijekova u mozak. Autori navode kako i pesticidi povećavaju već spomenuti oksidativni stres.

Metali su dugo bili predmet razmatranja u potrazi za čimbenikom koji utječe na nastanak PSA. Kao rizični najčešće se navode olovo, aluminij, živa, bakar i cink. Svijest o potencijalnoj štetnosti olova na živčani sustav datira još u antička vremena. Iz tog perioda pronađeni su prvi zapisi o mjerenju količine olova u kostima (Aschner i Costa, 2015), a s razvojem industrije počinje se javljati sve veći broj zapisa o neurotoksičnosti olova. Newschaffer i sur. (2007) su istaknuli značajan utjecaj olova na povećanje rizika za PSA. Navode kako je olovo poznati neurotoksin čiji se učinci očituju u neurorazvojnim poremećajima u djece. Dickerson, Rahbar, Han, Bakian, Bilder, Harrington, Pettygrove, Durkin, Kirby, Slay-Wingate, Tian, Zahorodny, Pearson, Moyé i Baio (2015) ispitali su prevalenciju PSA i utjecaj blizine izvora zagađenja. Rezultati opaženi u ovoj studiji sugeriraju da postoji povezanosti između blizine industrijskih objekata s emisijom arsena,

olova i žive i povećane prevalencije PSA, dok su Chauchan i Chauchan (2015) istaknuli živu kao najkontroverzniji toksični čimbenik etiologije PSA.

## 7. POPULARNE TEORIJE

Iako je tijekom godina istraživanja nastao veliki broj teorija koje pokušavaju identificirati i objasniti uzroke poremećaja iz spektra autizma, neke su privukle više pažnje nego druge, te su godinama okupirale mnoge istraživače, ali i roditelje. Dvije teorije se posebno ističu te će stoga biti detaljnije pojašnjene u nastavku: teorija emocionalno hladnih majki i teorija povezana s cjepivom.

### 7.1. Teorija emocionalno hladnih majki

Kao što je prethodno spomenuto, teoriju emocionalno hladnih majki (eng. „refrigerator mothers“ hypothesis) prvi je predstavio Leo Kanner. Smatrao je da je autizam *"...tragičan tip dječje psihoze, slično šizofreniji, uzrokovan neadekvatnim roditeljstvom"*, Tretnjak (2015). Prema njegovoj teoriji emocionalno hladne majke uskraćivale su svojoj djeci privrženost koju su ona trebala kako bi se pravilno razvijala te tako kod njih uzrokovale nastanak poremećaja iz spektra autizma. Upravo ta teorija se održala dugi niz godina, stekla veliku popularnost i popriličan niz sljedbenika.

Prema Waterhouse (2013) jedan od njih bio je američki psihoanalitičar, dječji psiholog i pisac Bruno Bettelheim koji je djecu s poremećajem iz spektra autizma uspoređivao sa žrvama iz njemačkih koncentracijskih logora pojašnjavajući kako se djeca povlače u sebe zbog neprijateljskog okruženja u kojem se nalaze. Kao glavni predviđajući čimbenik poremećaja iz spektra autizma navodio je želju roditelja da njegovo dijete ne postoji. *"Čimbenik za pojavu autizma je želja roditelja da njegovo dijete ne postoji. Ako je potpuno napušteno od ljudi prije nego što se može brinuti o sebi, ljudsko biće će umrijeti. A ako se fizički pobrine za njega tako da preživi, ali je napušteno emocionalno ili je prepušteno samo sebi, postat će autistično"*, Tretnjak (2015). Prema Waterhouse (2013), Richard Pollack, bivši izvršni urednik i književni urednik tjednika *The Nation*, je 1997. godine izdao Bettelheimovu biografiju gdje je otkrio kako je Bettelheim svoju teoriju temeljio na lažnim podacima o broju ispitanika i o provedenim terapijama. Unatoč tome,

1950-ih i 1960-ih godina teorije nedovoljne privrženosti i dalje su bile predmet istraživanja. Rieske (2015) navodi kako je Kanner 1971. godine djelomično nadgradio i promijenio svoju tvrdnju i prihvatio kako se kod neke djece mogu uočiti rani simptomi PSA, no nije isključio odnos roditelj-dijete kao čimbenik koji utječe na daljnji razvoj poremećaja.

Suvremenije teorije o nedovoljnoj privrženosti su malo blaže i nisu izričito orijentirane samo na poremećaj iz spektra autizma, već se pretpostavlja da je prisutnost nesigurno-anksiozne privrženosti između djeteta i skrbnika (koja je karakterizirana pretjeranim signaliziranjem razine stresa kako bi se izazvao odgovor skrbnika) rizičan čimbenik za nastanak anksioznih poremećaja (Nolte, Guiney, Fonagy, Mayes i Luyten, 2011). Waterhouse (2013) ističe kako su institucionalizirana i udomljena djeca populacija koja, u većini slučajeva, nema primjerenu socijalnu privrženost koja se inače razvija u tipičnim obiteljskim okruženjima. Mnogobrojna istraživanja provedena na toj populaciji pokazala su kako ta djeca zaista rjeđe ostvaruju kontakt očima, teže uspostavljaju prijateljske i kasnije partnerske odnose, imaju nedovoljno razvijenu empatiju te pokazuju neprimjerenu privrženost prema drugim osobama.

Slične rezultate iznose Capanec, Gmajić i Ljubešić (2010). U svojem su istraživanju analizirale rani komunikacijski razvoj kod institucionalizirane djece te ga usporedile s onim u djece s PSA. Poznato je kako odvajanje od majke i socijalna deprivacija utječu na nastanak fizioloških i neuroanatomskih promjena u mozgu. Isto tako, ukoliko se uspoređi socijalno depriviranu djecu i djecu s PSA mogu se uočiti sličnosti. Autorice navode kako institucionalizirana djeca postižu značajne razlike na Ljestvici za procjenu ranog komunikacijskog i simboličkog razvoja (CSBS-DP) u usporedbi s djecom iz cjelovitih obitelji. Spomenuta ljestvica služi za rano otkrivanje rizičnih čimbenika koji upućuju na postojanje komunikacijskih teškoća. Osim toga, ona omogućuje praćenje komunikacijskih sposobnosti, jezika i tijeka razvoja simboličkog ponašanja djece. Djeca urednog razvoja pokazuju jednaku distribuciju rezultata u svim razvojnim domenama (socijalnoj, govorno-jezičnoj i simboličkoj), no iako socijalno deprivirana djeca i djeca s PSA pokazuju kašnjenje u svim domenama, imaju drugačije razvojne obrasce. Aspekti rane komunikacije u kojima institucionalizirana djeca pokazuju odstupanja su: sustavno odazivanje na ime, traženje pomoći, korištenje i razumijevanje geste pokazivanja i interes za igru različitim igračkama. Ipak, autorice ističu da ne pokazuju odstupanja u interesu za socijalnu okolinu, združena pažnja je primjereno razvijena i prisutne su deklarativne komunikacijske funkcije.

Možemo zaključiti kako institucionalizacija i udomljavanje imaju dugoročne negativne učinke te socijalno deprivirana djeca pokazuju nedovoljno razvijene sociokognitivne vještine, jezično razumijevanje i ekspresiju, no temelj za urednu komunikaciju je očuvan i to ih značajno razlikuje od djece s PSA.

## **7.2. Teorija povezana s cjepivom**

Jedna od medijski najpopularnijih teorija vezanih uz uzroke poremećaja iz spektra autizma, naročito u nekoliko posljednjih godina, je teorija povezana s cijepljenjem.

U mnogim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj, cijepljenje djece protiv zaraznih bolesti zakonska je obaveza, no bez obzira na tu činjenicu u svakodnevnoj praksi raste broj odbijanja cijepljenja djece. Na mnogim internetskim portalima i društvenim mrežama dostupno je mnogo članaka, upita i debata javljaju li se PSA kao posljedica cijepljenja i treba li odbiti cijepiti djecu? Prema kalendaru cijepljenja, djeca se trebaju cijepiti po porodu (protiv tuberkuloze i hepatitisa B), s dva mjeseca starosti u tri navrata (svakih 8 tjedana-kombinirano cjepivo protiv difterije, tetanusa, pertusisa, bakterije *Haemophilus influenzae* tipa B i dječje paralize), zatim u dva navrata do druge godine (protiv ospica, zaušnjaka, rubeole i kombinirano cjepivo) i jednom u dobi od šest godina (protiv difterije, tetanusa i pertusisa), tj. ukupno sedam puta do šeste godine života.

Spomenuto cjepivo protiv ospica, zaušnjaka, rubeole (takozvano MMR cjepivo) najviše zabrinjava roditelje te neki od njih navode kako je upravo ono uzrokovalo poremećaj iz spektra autizma kod njihovog djeteta. To cjepivo se primjenjuje između 12. i 24. mjeseca djetetove starosti, a to je period u kojem se najčešće kod djece s poremećajem iz spektra autizma uočavaju značajnije promjene u funkcioniranju. Roditelji često izvještavaju kako se do tada dijete uredno razvijalo, a postupno je došlo do promjene i regresije u razvoju. Najčešće izvještavaju da je do razvojnih odstupanja došlo između 15. i 18. mjeseca, a prema novijim istraživanjima i prije prve godine (Cepanec i sur, 2015). Upravo zbog te vremenske podudarnosti roditelji navedene simptome i kasniju dijagnozu poremećaja iz spektra autizma povezuju s cijepljenjem djeteta. Treba imati na umu da znakove PSA u vrlo ranoj dobi nije uvijek lako uočiti, a neki su prisutni i kod djece urednog razvoja, ali i djece s drugim teškoćama. U vrlo ranoj dobi kod djece s PSA često se javlja kašnjenje u upotrebi geste pokazivanja koja se kod većine djece urednog razvoja javlja oko prvog rođendana

(Tretnjak, 2013). Upravo izmjena pogleda, pokazivanje predmeta i gesta pokazivanja omogućavaju slijeđenje drugih i uključivanje drugih u vlastite aktivnosti, odnosno, ukazuju na razvijenu združenu pažnju. Deficit zdužene pažnje razvojno je specifičan za PSA (Cepanec i sur., 2015). No, roditelji takve suptilnije simptome ne uočavaju lako već najčešće reagiraju kada uoče da dijete ne govori, što se vremenski otprilike podudara s periodom cijepljenja. Valja upozoriti na to da je kašnjenje u govoru samo posljedica i najuočljiviji simptom komunikacijskog poremećaja (Cepanec i sur., 2015).

Osim navoda kako cijepljenje izaziva određene poremećaje i bolesti, roditelje često brine i činjenica kako je u Hrvatskoj cijepljenje obavezno, dok je u drugim područjima ono preporučeno. Posljedično je na temelju navedenog nastao tzv. *antivakcinalni pokret* čiji zagovornici smatraju da je cijepljenje iznimno štetno, neutemeljeno, da se provodi pod pritiskom medicinske i farmaceutske industrije i da stoga ne smije biti obaveza, već izbor roditelja. Do 2010. god. u Hrvatskoj je odbijanje cijepljenja od strane roditelja bilo zanemarivo, no broj značajno raste unatoč zakonskoj obvezi i novčanim kaznama (Richter, Čičak, Gagro, Ivković-Jureković, Kelečić, Radonić i Voskresensky-Baričić, 2014).

Čitava rasprava o štetnosti cjepiva i utjecaja na nastanak PSA započela je još 1998. godine kada su britanski gastroenterolog dr. Andrew Wakefield i suradnici objavili rad u britanskom medicinskom časopisu *The Lancet*. Rad se temeljio na slučajevima dvanaestero djece koja su imala PSA (uz prisutnu regresiju) i oštećenja probavnog sustava. Sve navedeno je, prema tvrdnjama autora, nastalo nakon cijepljenja kao posljedica MMR cjepiva. Unatoč nastojanjima da se provjere hipoteze iz navedenog istraživanja Wakefielda i suradnika, nijedan istraživač nije uspio dobiti rezultate do kojih je Wakefield došao. Prema Waterhouse (2013) novinar Brian Deer otkrio je mnoge elemente prijevare i lažirane rezultate objavljenog istraživanja: nisu prikupljeni pristanci ispitanika, tri ispitanika nisu uopće imala dijagnoze PSA, petero ispitanika nije imalo znakove regresije, razvojne teškoće su bile prisutne i prije cijepljenja MMR cjepivom te nisu bili prisutni znakovi upalnih bolesti crijeva u uzorcima. Waterhouse (2013) također navodi kako je autor spornog članka patentirao cjepivo koje bi se moglo koristiti kao zamjena za MMR cjepivo, kao i „lijek“ za poremećaj iz spektra autizma. Svi suradnici istraživanja odustali su od autorstva. Nakon godina istraga, polemika u medijima i sudskih tužbi, 2010. godine Generalno medicinsko vijeće Velike Britanije potvrdilo je da sporno istraživanje nije vjerodostojno. Časopis *The Lancet* je povukao članak, a Wakefield je sankcioniran.

Istraživanje Wakefielda i suradnika i vjerovanje da su cjepivo MMR i autizam povezani, glavni je razlog zbog kojeg mnogi roditelji ne cijepe svoju djecu. Posljedica je povećanje oboljelih od ospica, zaušnjaka i rubeole. Paradoksalno, prema mnogim autorima, upravo rubeola je jedan od mogućih uzroka PSA (Berger, Nacar-Boggan i Omer, 2011).

Taylor, Swerdfenger i Eslick (2014) napravili su meta-analizu istraživanja koja ispituju povezanost cjepiva i poremećaja iz spektra autizma. Prikupili su istraživanja na bazama Medline, PubMed i Embase i uključili sva istraživanja koja su analizirala utjecaj cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR), cjepiva sa živom, cjepiva s timerosalom, a koja su posljedično uključivala termine PSA i regresiju. Isključili su istraživanja čiji rezultati nisu provjereni ili nisu konzistentni, te su izdvojili ukupno četrdeset i šest članaka koji su zadovoljavali kriterije. U konačnici su analizirali pet studija slučaja i pet partnerskih istraživanja. Navedena meta-analiza nije pružila dokaze o statistički značajnoj povezanosti cjepiva i poremećaja iz spektra autizma. Uno, Uchiyama, Kurosawa, Aleksic i Ozaki (2015) u svom istraživanju ističu kako se učestalost PSA u Japanu nije smanjila nakon što su se prestala primjenjivati MMR cjepiva, što se moglo očekivati ukoliko su PSA posljedica upotrebe MMR cjepiva. Također, iako je na svjetskoj razini povećana upotreba cjepiva bez timerosala, učestalost PSA je i dalje vrlo visoka.

S obzirom na sve navedeno, odluka o cijepljenju ne bi se trebala donositi na temelju medijskih natpisa i često neprovjerenih, nepotpunih i netočnih informacija.

## **8. MEHANIZAM UTJECAJA OKOLINSKIH UZROKA**

Kao dokaz da okolinski čimbenici bitno doprinose riziku za nastanak poremećaja iz spektra autizma Sealey i sur. (2016) ističu dva ključna izvora informacija: trenutna shvaćanja o iznimnoj osjetljivosti ljudskog mozga u ranom razvoju pri djelovanju tvari iz okoline i istraživanja koja povezuju PSA s prenatalnom izloženošću okolinskim čimbenicima.

Aschner i Costa (2015) analizirali su niz istraživanja te izolirali nekoliko tvrdnji koji impliciraju utjecaj okolinskih čimbenika:

1. Porast učestalosti PSA koja se ne može objasniti značajnim promjenama ljudskog genoma, ali ni promjenama dijagnostičkih kriterija.

2. Geni povezani s PSA ne segregiraju se prema jednostavnom Mendelovom zakonu, već su prisutne kompleksne *de novo* mutacije i varijacije broja kopija kromosoma što ukazuje da su okolinski čimbenici modificirajući čimbenici.
3. Prema opsežnim studijama blizanaca utjecaj gena je samo 38%, a utjecaj in utero okoline 58%.

Također, spomenuti autori smatraju kako daljnji rad treba usmjeriti na istraživanje epigenetskih mehanizama prema kojima okolinski čimbenici utječu na DNA metilaciju što inhibira transkripciju gena i modifikaciju histona koja utječe na aktivaciju gena, te na ulogu okolinskih čimbenika u nastanku imunosne disregulacije koja značajno narušava uredan razvoj mijenjanjem kemijskog sastava mozga u razvoju.

S obzirom na već ranije spomenute utjecaje genetskih čimbenika Waterhouse (2013) je prikazala tri skupine teorija koje ih povezuju s okolinskim čimbenicima i pružaju objašnjenje mehanizama njihove interakcije:

- a) „*Triple hit*“ teorije (Casanova, 2007; prema Waterhouse 2013) prema kojima PSA nastaje zbog kombinacije nestabilnih osjetljivih gena, okolinskih čimbenika i specifičnog vremena utjecaja na fetus. Ukoliko su negativni okolinski čimbenici prisutni u vrijeme ranih faza fetalnog razvoja, a mozak je naročito osjetljiv na te čimbenike, doći će do pojave PSA.
- b) *Kaskadne teorije* (Herbert i Ziegler, 2005; prema Waterhouse 2013) prema kojima infekcija u trudnoći utječe na povećanje proinflammatoryh citokina koji utječu na njihov porast i u fetalnim stanicama što rezultira oštećenjima mitohondrijske DNA u neuronima mozga fetusa što zatim rezultira pojavom PSA.
- c) *Teorije serija inzulta* (Herbert i Anderson, 2008; prema Waterhouse 2013) prema kojima PSA uzrokuje neuroinflamacija serijom inzulta: prvo se javlja statička encefalopatija (oštećenje mozga), zatim epigenetska reakcija na okolinske čimbenike (toksine) i na kraju, kronična encefalopatija.

Sve ove teorije ukazuju na vrlo složenu interakciju mnogih čimbenika no nijedna od navedenih teorija nije još u potpunosti provjerena i dokazana te su potrebna daljnja istraživanja.

## 9. KRITIČKI OSVRT NA TEORIJE KOJE OBJAŠNJAVAJU POREMEĆAJ IZ SPEKTRA AUTIZMA

Kao što se može vidjeti i u ovom radu, različite mnogobrojne teorije pokušavaju objasniti poremećaj iz spektra autizma. Prije svega, nameću se pitanja radi li se uopće o jednom čimbeniku koji uzrokuje poremećaj, je li jedinstven i odgovoran za nastanak samo tih poremećaja i je li univerzalan i prisutan kod svih pojedinaca s dijagnozom PSA?

Pri tumačenju i analiziranju predstavljenih teorija i istraživanja uzroka treba imati na umu da se radi o metodološki raznolikim istraživanjima te na temelju rezultata često nije moguće donijeti krajnji zaključak o utjecaju okolinskih čimbenika. Upravo zato je u ovaj rad uključen određeni broj dostupnih meta-analiza koje olakšavaju tumačenja dosadašnjih istraživanja. Također, upitno je mogu li se istraživanja temeljiti i interpretirati samo na relaciji uzrok-posljedica s obzirom da često nije jasno radi li se zaista o primarnom uzroku ili o odrazu nekog drugog čimbenika. Tako se, na primjer, u jednom nizu istraživanja preuranjen porod analizira kao čimbenik rizika PSA, a u drugim istraživanjima se interpretira kao posljedica nekog drugog čimbenika koji se povezuje s PSA. Isto tako, u pitanje se dovodi i kriterij odabira uzorka u pojedinim istraživanjima.

Nadalje, kako se pokazalo da okolinski čimbenici utječu na razvoj fetalnog mozga, da bi se precizno ispitao utjecaj okolinskih čimbenika, trebala bi se mjeriti izloženost tim čimbenicima tijekom kritičnog perioda za razvoj mozga (za vrijeme trudnoće i tijekom ranog razvojnog perioda djeteta). To predstavlja prepreku u istraživanju jer su prvi simptomi poremećaja vidljivi tek nakon otprilike godinu dana (i više) nakon tog perioda. Iz tog razloga rezultati istraživanja su ponekad nedosljedni i zaključci se izvode nakon što je taj period već prošao na temelju rekonstrukcija, naknadnih analiza i prema sjećanjima roditelja koja su često nedovoljno detaljna i neprecizna, a ponekad nisu ni svjesni da su bili izloženi nekom čimbeniku.

Isto tako, često su rezultati istraživanja na razini vjerojatnosti od xx% da će dijete imati PSA ukoliko je izloženo nekom čimbeniku. Povezano s takvim tumačenjem rezultata, bitno je istaknuti da korelacija nužno ne implicira uzročnost. To se naročito odnosi na slučajeve kada su mehanizmi utjecaja okolinskih čimbenika spekulativne naravi. Upravo zato se kroz rad referira na okolinske čimbenike, a ne uzroke.



Također, prisutne su teškoće mjerenja negenetskih uzročnih čimbenika, a dodatan problem istraživačima predstavlja i to što procjenu rizične izloženosti treba mjeriti ne samo za dijete, već i roditelje.

Unatoč nedostacima u nekim istraživanjima, rezultate ne treba u potpunosti odbaciti, no treba ih interpretirati s oprezom, vodeći računa o gore navedenom.

S obzirom na složenost poremećaja i prisutne varijabilnosti u kliničkoj slici, neki istraživači smatraju da su potrebni radikalniji pogledi u shvaćanju problematike poremećaja iz spektra autizma. Prema Waterhouse (2013) treba napustiti razmišljanje o poremećaju iz spektra autizma kao jednom poremećaju s heterogenom kliničkom slikom i usmjeriti na simptome odstupanja u socijalnim interakcijama, u komunikaciji i interesima, ponašanjima i aktivnostima i shvatiti ih kao tri spektra te pronaći uzroke zasebno za svaku kategoriju simptoma. Također, smatra se kako bi to smanjilo pritisak na sintezu svih dosad utvrđenih rizičnih čimbenika i etioloških teorija. Harris (2015) predlaže nekoliko ključnih područja na kojima treba dalje raditi: kategorizacija podtipova prema biološkim markerima ili vrlo dobro definiranim kliničkim profilima, detaljna analiza i pojedinačno istraživanje pojedinih deficita, korištenje protonske spektroskopije u povezivanju poremećaja u metabolizmu mozga i područja mozga povezanih s poremećajem iz spektra autizma, istraživanja vezana uz dob u kojoj se simptomi javljaju, komorbiditet, životinjski modeli i oblici individualizirane intervencije prema podtipovima poremećaja.

## **10. ZAKLJUČAK**

Područje poremećaja iz spektra autizma znatno je napredovalo od Kannerovog prvog opisa prije sedamdeset godina. Iako je znanstveni napredak u tom polju iznimno brz, naročito u posljednjih dvadeset godina, još uvijek nije u potpunosti pružena jedinstvena teorija uzroka poremećaja koja bi objasnila PSA u punom opsegu i kod svih pojedinaca. Postoji vrlo velik broj istraživanja koja pokušavaju objasniti uzroke i identificirani su mnogi simptomi i obilježja poremećaja, no samo neki od njih su u potpunosti objašnjeni. Činjenica je da se radi o vrlo heterogenom poremećaju čija klinička slika varira u stupnju ozbiljnosti i težini simptoma.

Mnogi istraživači povezuju PSA primarno s genetskim uzrocima. Ne isključujući te pretpostavke, ipak treba uzeti u obzir da se PSA ne može objasniti isključivo genetskim čimbenicima te da mnogi okolinski čimbenici doprinose etiologiji PSA i upravo oni rezultiraju velikom heterogenosti poremećaja. Predstavljeni rezultati istraživanja u ovom radu pokazuju da raznoliki okolinski čimbenici povećavaju rizik za nastanak PSA u različitom opsegu i kroz višestruke mehanizme. Ipak, nema jedinstvene definirane kombinacije za koju možemo reći da je podloga za nastanak PSA, a potrebno je imati na umu da istraživanja u ovom području često pružaju nekonzistentne rezultate jer obuhvaćaju jako veliki broj okolinskih čimbenika koje je teško dokazati ili isključiti kao neutjecajne.

Svi okolinski čimbenici povezuju poremećaj iz spektra autizma i s drugim ishodima. Na primjer, niska porođajna težina ima raspon potencijalnih ishoda, uključujući i uredan razvoj, ali i intelektualne teškoće, fizička oštećenja i PSA.

Na temelju navedenog, ne možemo zaključiti da su okolinski čimbenici jedini uzročnici PSA i sama izloženost nekom okolinskom čimbeniku neće rezultirati nastankom PSA kod svakog pojedinca. Bitno je istaknuti vrijeme u kojem čimbenici imaju utjecaj i stupanj osjetljivosti organizma na te čimbenike. Kao što se nazire i u ovom radu, priroda poremećaja iz spektra autizma iznimno je kompleksna i možda je želja za pronalaskom jedinstvenog uzroka ipak nerealistična. Poremećaj iz spektra autizma bi stoga trebalo promatrati kao multifaktorski poremećaj na koji utječe više gena i okolinski čimbenici, te se posvetiti istraživanju međuodnosa bioloških, neuropsiholoških i okolinskih čimbenika. Potrebna su daljnja usavršavanja u klasifikaciji uz nastojanje identificiranja podtipova poremećaja iz spektra autizma i otkrivanje naizgled nepovezanih simptoma koji su povezani s karakteristikama prisutnima samo kod nekih pojedinaca s PSA. Svakako treba istaknuti i važnost oslanjanja na znanstveno utemeljena objašnjenja, a ne na popularna objašnjenja koja se često nekritički zagovaraju u medijima. Napredak i bolje razumijevanje nastanka samog poremećaja posljedično će omogućiti vrlo rano otkrivanje pojedinaca s PSA te tako reducirati novčana i vremenska ulaganja i osigurati pravodobnu potporu i primjerenu intervenciju.

## 11. LITERATURA

Abdel-Mannan, O., Sutcliffe, A. (2015): Prognosis of risks for offspring of fertility treatment. U: Mathur, R. (ur.): *Reducing risk in fertility treatment* (str. 19-33). London: Springer.

American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.): DSM-V*. Washington, DC: American Psychiatric Association. Posjećeno 28.4.2016. na mrežnoj stranici <http://psy-gradaran.narod.ru/lib/clinical/DSM5.pdf>

Američka psihijatrijska udruga (1996): *Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje DSM-IV*. Folnegović-Šmalc, V. (ur. hrv. izdanja). Jastrebarsko: Naklada Slap

Američka psihijatrijska udruga (2014): *DSM-V Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje*. Jukić, V., Arbanas, G. (ur. hrv. izdanja). Jastrebarsko: Naklada Slap.

Aschner, M., Costa, L. G. (2015): *Environmental factors in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders*. Cambridge: Academic Press.

Atladóttir, H., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D. E., Lemcke, S., Abdallah, M., Parner, E. T. (2010): Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 1423-1430.

Beard, C. M., Panser, L. A., Katusic, S. K. (2011): Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? *Medical Hypotheses*, 77 (1), 15-17.

Beenstock, M., Raz, R., Levine, H. (2015): Birth gap and the recurrence risk of autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 17, 86-94.

Benjak, T., Vuletić, G. (2013): Prevalence of pervasive developmental disorders - Croatia in comparison with other countries of the world. U: Fitzgerald, M. (ur.): *Recent advances in autism spectrum disorders* (str. 49-58). Beč: InTech.

Berger, B. E., Navar-Boggan, A. M., Omer, S. B. (2011): Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination. *BMC Public Health*, 11, 340.

Brown, A. S., Surcel, H. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Cheslack-Postava, K., Bao, Y., Sourander, A. (2015): Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 57, 86–92.

Bujas Petković, Z. (2010): Dijagnoza i procjena. U: Bujas Petković, Z., Frey Škrinjar, J. (ur.): *Poremećaji autističnog spektra: značajke i edukacijsko-rehabilitacijska podrška* (str. 1-221). Zagreb: Školska knjiga.

Castro, K., da Silveira Klein, L., Baronio, D., Gottfried, C., Riesgo, R., Schweigert, P. I. (2014): Folic acid and autism: What do we know? *Nutritional Neuroscience*, online izdanje: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830514Y.000000142?journalCode=ynns20>

Cepanec, M., Gmajnić, I., Ljubešić, M. (2010): Early communication development in socially deprived children - similar to autism? *Translational Neuroscience*, 1 (3), 244-254.

Cepanec, M., Šimleša, S., Ivšac Pavliša, J., Slavinić, I., Mejaški-Bošnjak, V. (2015): Probir na poremećaj iz autističnog spektra u ranoj dobi. *Paediatrica Croatica*, 59, 23-30.

Chauhan, V., Chauhan, A. (2015): Contribution of Oxidative Stress to the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorders: Impact of Genetic and Environmental Factors. U: Dietrich-Muszalska, A., Chauhan, V., Gringon, S. (ur.): *Studies on psychiatric disorders*. New York: Humana Press.

Chen, S., Zhong, X., Jiang, L., Zheng, X., Xionga, Y., Ma, S., Qiu, M., Huo, S., Ge, J., Chen, Q. (2016): Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 296, 61–69.

Cheslack-Postava, K., Suominen, A., Jokiranta, E., Lehti, V., McKeague, I. W., Sourander, A., Brown, A. S. (2014): Increased risk of autism spectrum disorders at short and long

interpregnancy intervals in Finland. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53 (10), 1074–1081.

Croen, L. A., Grether, J. K., Yoshida, C. K., Odouli, R., Hendrick V. (2011): Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), 1104-1112.

Curran, E. A. C., Khashan, A. S. K., O'Keeffe, G., Kenny, L. C. K. (2015): Hypertension in pregnancy and autism spectrum disorders in a British cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69, A47-A48.

Diament, M. (2015): CDC Survey Finds Autism On The Rise. Posjećeno 12.5.2016. na mrežnoj stranici Disability Scoop, <https://www.disabilityscoop.com/2015/11/13/cdc-survey-autism-rise/20959/>.

Dickerson, A. S., Rahbar, M.H., Han, I., Bakian, A. V., Bilder D. A., Harrington, R. A., Pettygrove, S., Durkin, M., Kirby, R. S., Slay-Wingate, M., Tian, L. H., Zahorodny, W. M., Pearson, D. A., Moyé, L. A., Baio, J. (2015): Autism spectrum disorder prevalence and proximity to industrial facilities releasing arsenic, lead or mercury. *Science of the Total Environment*, 536, 245-251.

Dietert, R. R., Dietert, J. M., DeWitt, J. C. (2011): Environmental risk factors for autism. *Emerging Health Threats Journal*, 4.

Dobson, S. R. (2014): Congenital rubella syndrome: Clinical features and diagnosis. Posjećeno 10.5.2016. na mrežnoj stranici UpToDate, [http://www.uptodate.com.sci-hub.cc/contents/congenital-rubella-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?source=search\\_result&search=congenital+rubella+syndrome+clinical+featu+and+diagnosis&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com.sci-hub.cc/contents/congenital-rubella-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=congenital+rubella+syndrome+clinical+featu+and+diagnosis&selectedTitle=1~150).

Fountain, C., Zhang, Y., Kissin, D. M., Schieve, L. A., Jamieson, D. J., Rice, C., Bearman, P. (2015): Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997–2007. *American Journal of Public Health*, 105 (5), 963-971.

Fung, L. K., Hardan, A. Y. (2014): Autism in DSM-V under the microscope: Implications to patients, families, clinicians, and researchers. *Asian Journal of Psychiatry*, 11, 93-97.

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

Gardner, R. M., Lee, B. K, Magnusson, C., Rai, D., Frisell, T., Karlsson, H., Idring, S., Dalman, C. (2015): 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. *International Journal of Epidemiology*, 44 (3), 870–883

Guy, A., Seaton, S. E., Boyle, E. M., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Smith, L.K., Johnson, S. (2015): Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *Journal of Pediatrics*, 166 (2), 269-275.e3.

Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L. A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., Grether, J. K., Risch, N. (2011): Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of General Psychiatry*, 68 (11), 1095-1102.

Harris, J. C. (2015): Autism spectrum disorder. U: Zigmond., M. J., Rowland, L. P., Coyle, J. T. (ur.): *Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders* (str. 78-96). Cambridge: Academic Press.

Hediger, M. L., Bell, E. M., Druschel, C. M., Buck-Louis, G. M. (2013): Assisted reproductive technologies and children's neurodevelopmental outcomes. *Fertility and Sterility*, 99 (2), 311-317.

Hutton, J. (2016): Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? *Frontiers in Human Neuroscience*, 10 (25).

Ivančević, Ž. (2008): *MSD Medicinski priručnik za pacijente*. Split: Placebo d.o.o. Posjećeno 13.5.2016. na mrežnoj stranici <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za->

pacijente/zdravlje-djece/novorodjenacke-i-dojenacke-infekcije/kongenitalna-rubeola.

Ivančević, Ž. (2010): *MSD Priručnik dijagnostike i terapije*. Split: Placebo d.o.o. Posjećeno 13.5.2016. na mrežnoj stranici <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/pretilost-i-metabolicki-sindrom>.

Keil, A., Daniels, J. L., Forssen, U., Hultman, C., Cnattingius, S., Söderberg, K. C., Feychting, M., Sparene, P. (2010): Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology*, 21 (6), 805–808.

Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I. (2012): Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129 (5), e1121-1128.

Lampi, K. M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Helenius, H., Gissler, M., Brown, A. S., Sourander, A. (2013): Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43 (11), 2526-2535.

Landrigan, P. J., Lambertini, L., Birnbaum, L. S. (2012): A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environmental Health Perspectives*, 120, A258-A260.

Lee, B. K., Magnusson, C., Gardner, R. M., Blomström, A., Newschaffer, C. J., Burstyn, I., Karlsson, H., Dalman, C. (2015): Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior and Immunity*, 44, 100-105.

Leonard, H., Glasson, E., Nassar, N., Whitehouse, A., Bebbington, A., Bourke, J., Jacoby, P., Dixon, G., Malacova, E., Bower, C., Stanley, F. (2011): Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS ONE*, 6 (3), e17875.

Lobar, S. L. (2015): DSM-V Changes for autism spectrum disorder (ASD): Implications for diagnosis, management, and care coordination for children with ASDs. *Journal of Pediatric Health Care*, online izdanje: [http://www.jpedhc.org/article/S0891-5245\(15\)00304-1/fulltext](http://www.jpedhc.org/article/S0891-5245(15)00304-1/fulltext)

Lowry, F. (2015): Fewer multiple births may cut autism risk in ART kids. Posjećeno 12.5.2016. na mrežnoj stranici Medscape, [http://www.medscape.com/viewarticle/842120#vp\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/842120#vp_2)

Lucock, M., Leeming, R. (2013): Autism, seasonality and the environmental perturbation of epigenome related vitamin levels. *Medical Hypotheses*, 80, 750–755.

Majić Miletić, D. (2015): Štitnjača. Posjećeno 5.5.2016. na mrežnoj stranici PLIVA zdravlje, <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/26709/Stitnjaca.html>.

Martin, L. A., Horriat, N. L. (2012): The effects of birth order and birth interval on the phenotypic expression of autism spectrum disorder. *PLoS ONE*, 7 (11), e51049.

Martin, L. J. (2015): Autoimmune disorders. Posjećeno 2.5.2016. na mrežnoj stranici Medline Plus, <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000816.htm>.

Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J. K., Levy, S. E., Mandell, D. S., Miller, L. A., Pinto-Martin, J., Reaven, J., Reynolds, A. M., Rice, C. E., Schnedel, D., Windham, G. C. (2007): The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235-258.

Nolte, T., Guiney, J., Fonagy, P., Mayes, L. C., Luyten, P. (2011): Interpersonal stress regulation and the development of anxiety disorders: An attachment-based developmental framework. *Frontiers in the Behavioral Neuroscience*, 5 (55).

Pinborough-Zimmerman, J., Bilder, D., Bakian, A., Satterfield, R., Carbone, P. S., Nangle, B. E., Randall, H., McMahon, W. M. (2011): Sociodemographic risk factors associated with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Autism Research*, 4, 438-448.



Polo-Kantola, P., Lampi, K. M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Gissler, M., Brown, A. S., Sourander, A. (2014): Obstetric risk factors and autism spectrum disorders in Finland. *Journal of Pediatrics*, 164, 358-65.

Popčević, K., Ivšac Pavliša, J., Šimleša, S. (2015): Razvojna procjena i podrška djeci s poremećajima iz autističnog spektra. *Klinička psihologija*, 8 (1-2), 1-14.

Reichenberg, A., Gross, R., Wisner, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., Rabinowitz, J., Shulman, C., Malaspina, D., Lubin, G., Knobler, H.Y., Davidson, M., Susser, E. (2006): Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry*, 63 (9), 1026-1032.

Richter, D., Čičak, B., Gagro, A., Ivković-Jureković, I., Kelečić, J., Radonić, M., Voskresensky-Baričić, T. (2014): Antivakcinalni pokret. *Paediatrica Croatica*, 58 (2), 3-7.

Rieske, R. D. (2015): *Parental age at conception: an examination of risk factors related to autism severity and comorbid psychopathology*. Dissertation. Louisiana State University.

Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L., Wolff, C. (2007): Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1482-1489.

Roulet, F. I., Lai, J., Foste, J. A. (2013): In utero exposure to valproic acid and autism - A current review of clinical and 3 animal studies. *Neurotoxicology and Teratology*, 36, 47-56.

Rujnić-Sokele, M. (2012): Bisfenol A - kemikalija oko koje se lome koplja. *Polimeri*, 33 (3-4), 130-133.

Sandin, S., Hultman, C. M., Klevzon, A., Gross, R., MacCabe, J. H., Reichenberg, A. (2012): Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51 (5), 477-486.

Schelly, D., Jiménez González, P., Solís, P. J. (2015): The diffusion of autism spectrum disorder in Costa Rica: Evidence of information spread or environmental effects? *Health and Place*, 35, 119-127.

Sealey, L. A., Hughes, B.W., Sriskanda, A. N., Guest, J. R., Gibson, A. D., Johnson-Williams, L., Pace, D. G., Bagasra, O. (2016): Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environment International*, 88, 288-298.

Shamberger, R. J. (2011): Autism rates associated with nutrition and the WIC program. *Journal of the American College of Nutrition*, 30 (5), 348-353.

Shelton, J. F., Geraghty, E.M., Tancredi, D. J., Delwiche, L. D., Schmidt, R. J., Ritz, B., Hansen, R. L., Hertz-Picciotto, I. (2014): Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 122, 1103-1109.

Shelton, J. F., Tancredi, D. J., Hertz-Picciotto, I. (2010): Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Research*, 3 (1), 30-39.

Stepanić, V. (2015): Višeploidna trudnoća. Posjećeno 12.5.2016. na mrežnoj stranici <https://www.zdravobudi.hr/clanak/833/viseplodna-trudnoca>.

SUZAH Savez udruga za autizam Hrvatske. Posjećeno 12.5.2016. na mrežnoj stranici <http://www.autizam-suzah.hr/index.php/autizam>.

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

Tretnjak, T. (2013): Znakovi autizma kod beba i predškolaca. Posjećeno 26.5.2016. na mrežnoj stranici Klokanica.hr, <http://klokanica.24sata.hr/jaslicka-dob/razvoj-u-2-i-3-godini/znakovi-autizma-kod-beba-i-predskolaca-997>.

Tretnjak, T. (2015): Zašto danas toliko djece ima autizam? Posjećeno 1.5.2016. na mrežnoj stranici Klokanica.hr, <http://klokanica.24sata.hr/jaslicka-dob/razvoj-u-2-i-3-godini/zasto-da-nas-toliko-djece-ima-autizam-3391#>

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

Uno, Y., Uchiyama, T., Kurosawa, M., Aleksic, Oazki, N. (2015): Early exposure to the combined measles–mumps–rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*, 33 (21), 2511-2516.

Van Meter, K. C., Christiansen, L. E., Delwiche, L. D., Azari, R., Carpenter, T. E., Hertz-Picciotto, I. (2010): Geographic distribution of autism in California: A retrospective birth cohort analysis. *Autism Research*, 3 (1), 19-29.

Van Naarden Braun, K., Schieve, L., Daniels, J., Durkin, M., Giarelli, E., Kirby, R. S., Lee, L. C., Newschaffer, C., Nicholas, J., Pinto-Martin, J. (2008): Relationships between multiple births and autism spectrum disorders, cerebral palsy, and intellectual disabilities: Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) network - 2002 surveillance year. *Autism Research*, 1 (5), 266-274.

Vivanti, G., Salomone, E. (2015): Autism spectrum disorders. U: Smelser, N. J., Baltes, P. B. (ur.): *International encyclopedia of the social & behavioral sciences (2nd ed.)*, 2, 275-281. Oxford: Elsevier.

Volkmar, F. R. (2013): *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. New York: Springer.

Waterhouse, L. (2013): *Rethinking Autism: Variation and Complexity*. Cambridge: Academic Press.

Xu, G., Jing, J., Bowers, K., Liu, B., Bao, W. (2014): Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44 (4), 766-775.

Yau, V. M., Lutsky, M., Yoshida, C. K., Lasley, B., Kharrazi, M., Windham, G., Gee, N., Croesn, L. A. (2015): Prenatal and neonatal thyroid stimulating hormone levels and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45 (3),719-730.

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