

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ – ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ  
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**\*\*\*\*\***

**ΑΥΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**



**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΧΑΛΚΕΑ ΖΗΝΟΒΙΑ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΑΔΑΣΚΟΝΤΩΝ:**

**ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ**

**ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**

**ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΜΑΝΤΩ**

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ – ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2008**

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Σκουρολιάκου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τη Νατάσσα για την ανεκτίμητη βοήθεια και στήριξη που μου προσέφερε. Ευχαριστώ θερμά την Άννα, την Ιουλία και την οικογένεια μου για τις συμβουλές τους και την κατανόηση που έδειξαν. Τέλος, ευχαριστώ τη Γαρυφαλλιά για την έντονη επιθυμία της να διαβάσει το αποτέλεσμα αυτών των μηνών δουλειάς.

## Περίληψη

Ο αυτισμός αποτελεί μια διαβρωτική νευροαναπτυξιακή διαταραχή (PDD) με μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων. Χαρακτηρίζεται από ανεπάρκειες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, την επικοινωνία και τη γλώσσα, καθώς και από στερεότυπο μοτίβο συμπεριφορών με στενό εύρος ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων. Η διάγνωση γίνεται συνήθως στην πρώιμη εμβρυϊκή ηλικία, με το 1/3 των περιπτώσεων να εμφανίζουν “αυτισμό παλινδρόμησης” μετά από μια φαινομενικά φυσιολογική πρότερη ανάπτυξη. Η αναλογία εμφάνισης του συνδρόμου είναι 4 αγόρια: 1 κορίτσι. Ο επιπολασμός του αυτισμού έχει αυξηθεί σημαντικά και υπολογίζεται ότι φτάνει τα 4-6: 1.000 παιδιά. Πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σύνδρομο, που εμπλέκει την αλληλεπίδραση πολυάριθμων γονιδίων (ποικίλλουσας ευπάθειας) με επιγενετικές επιδράσεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η αδυναμία αναγνώρισης συγκεκριμένης αιτιολογίας για τον αυτισμό έχει οδηγήσει σε πληθώρα θεραπευτικών παρεμβάσεων με άγνωστη αποτελεσματικότητα. Οι διατροφικές παρεμβάσεις αποτελούν ιδιαίτερα δημοφιλή μέθοδο θεραπείας, ενώ στοχεύουν στη ρύθμιση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος, του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και των νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων. Σε αυτές περιλαμβάνονται δίαιτες περιορισμού κάποιων συστατικών της διατροφής (όπως γλουτένη και καζεΐνη), διατροφικά συμπληρώματα (π.χ. προβιοτικών, απαραίτητων λιπαρών οξέων, αμινοξέων και άλλων θρεπτικών συστατικών) και συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων. Η προτεινόμενη διατροφική προσέγγιση θεραπείας του αυτισμού αποτελεί μια ομάδα από παρεμβάσεις, που μέσα από εξατομικευμένο διατροφικό πλάνο έχει στόχο να εξασφαλίσει μια καλή διατροφική κατάσταση, με επάρκεια στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, που θα αποτρέψει ή θα αντιμετωπίσει τυχόν διατροφικές ελλείψεις και θα αντιμετωπίσει/ βελτιώσει αυτιστικά συμπτώματα. Καταληκτικά, η διατροφική παρέμβαση παρέχει την απαραίτητη προετοιμασία του οργανισμού πριν την εφαρμογή κάποιων άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ενώ αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι κάποιων άλλων.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>Πίνακας Περιεχομένων</b> .....	5
<b>Εισαγωγή</b> .....	9
I. Αφορμή και κίνητρα της μελέτης.....	11
II. Στόχος της μελέτης.....	11
III. Μεθοδολογία.....	1111
IV. Συμβολή της έρευνας.....	12
V. Δομή της μελέτης.....	1212
<b>Μέρος πρώτο: Αυτισμός, μια Πολυ-παραγοντικής Αιτιολογίας Νευροαναπτυξιακή Διαταραχή</b> .....	14
<b>1 Ο αυτισμός ως Αναπτυξιακή Διαταραχή</b> .....	15
1.1 Το φάσμα της αυτιστικής Διαταραχής.....	15
1.2 Συμπτωματολογία αυτισμού .....	19
1.2.1 Συμπεριφορά .....	19
1.2.2 Επικοινωνία .....	19
1.2.3 Παιχνίδια.....	21
1.2.4 Προσοχή και Δραστηριότητες .....	21
1.2.5 Γνώση.....	21
1.2.6 Αισθητήρια και κινητικά συμπτώματα .....	22
1.2.7 Επιληψία και επιδείνωση αυτισμού .....	22
1.3 Διάγνωση .....	24
1.4 Διάδοση Αυτισμού.....	25
1.5 Πρόγνωση .....	27
<b>2 Η Νευρολογική Βάση του Αυτισμού</b> .....	28
2.1 Προτεινόμενες θεωρίες .....	28
2.2 Νευροπαθολογικά ευρήματα .....	29

2.2.1	Φλοιώδης ενεργοποίηση στον αυτιστικό εγκέφαλο .....	31
2.2.2	Υποδιάχυση στον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων .....	32
<b>3</b>	<b>Αιτιολογικοί Παράγοντες Αυτισμού.....</b>	<b>34</b>
3.1	Γονιδιακή Συσχέτιση Αυτισμού .....	35
3.2	Περιβαλλοντικοί Παράγοντες που Ενοχοποιούνται στον Αυτισμό.....	38
3.3	Η Ανοσοποίηση ως Αιτιολογικός Παράγοντας του Αυτισμού.....	41
3.3.1	Στοιχεία Προσβολής Νεύρο-ανοποσοποιητικού στον Αυτισμό.....	41
3.3.2	Στοιχεία Γενικής Ανοσοποιητικής ή Αυτοάνοσης Δυσλειτουργίας στον Αυτισμό.....	42
3.3.3	Ενεργοποίηση Νευρογλοίας σε Αυτιστικά Άτομα .....	43
3.4	Βιοχημικές Ανωμαλίες στην Αιτιολογία του Αυτισμού.....	47
3.4.1	Εξασθενημένη σούλφωση και σουλφοξειδωση.....	48
3.4.2	Ανισορροπία Χαλκού- Ψευδαργύρου.....	50
3.4.3	Ανωμαλίες στο Μεταβολισμό.....	51
3.4.3.1	Γλουταμινικό και γ-Αμινοβουτυρικό Οξύ.....	52
3.4.3.2	Ανωμαλίες στο Μεταβολισμό Τρυπτοφάνης.....	53
3.4.3.3	Μεθυλομαλονική Οξέωση, Επίπεδα Βιταμίνης B12 και Κοβάλτιου .....	54
3.4.3.4	Μη φυσιολογικός Μεταβολισμός Στερολών .....	54
3.4.4	Οξειδωτικό Στρες- Μεταβολισμός Μεθειονίνης .....	55
<b>4</b>	<b>Παρέμβαση .....</b>	<b>58</b>
4.1	Συμβατική Προσέγγιση Θεραπείας .....	59
<a href="#">4.1.1</a>	Παρέμβαση με Φαρμακευτική αγωγή .....	59
4.1.2	Συμπεριφορική Παρέμβαση.....	64
4.2	Παρέμβαση με χρήση Συμπληρωματικής και Εναλλακτικής Ιατρικής (CAMs).....	65
4.2.1	Βιολογικές Θεραπείες .....	66
4.2.1.1	Ρύθμιση Ανοσοποιητικού .....	67
4.2.1.2	Λειτουργία Γαστρεντερικού .....	69
4.2.1.3	Ρύθμιση Κεντρικών Νευροδιαβιβαστών και Νευροπεπτιδίων.....	71

4.2.2	Μη Βιολογικές Θεραπείες .....	72
<b>Μέρος Δεύτερο: Διατροφικές Προσεγγίσεις Θεραπείας και Προτεινόμενοι Υποκείμενοι</b>		
	<b>Μηχανισμοί .....</b>	<b>74</b>
<b>5</b>	<b>Εισαγωγή .....</b>	<b>75</b>
	I. Στοιχεία για τη χρήση διατροφικών παρεμβάσεων .....	75
	II. Άλλες προσεγγίσεις θεραπείας.....	76
<b>6</b>	<b>Ρύθμιση της Λειτουργίας του Γαστρεντερικού.....</b>	<b>78</b>
6.1	Ανωμαλίες στο Γαστρεντερικό Σύστημα και Αυτισμός.....	78
6.2	Η Συχνότητα των Γαστρεντερικών Συμπτωμάτων στο Φάσμα του Αυτισμού .....	80
6.3	Συσχέτιση μεταξύ γαστρικής λειτουργίας και αυτισμού .....	86
6.4	Η υπόθεση “διάτρητου εντερικού σωλήνα” .....	90
6.5	Πιθανοί οδοί μέσω των οποίων η εντερική λειτουργία μπορεί να καταστεί ανεπαρκής.. .....	92
6.6	Επίδραση εντερική λειτουργίας στην αυτιστική συμπεριφορά ... <b>Error! Bookmark not defined.</b> <b>Error! Bookmark not defined.</b>	
6.6.1	Μεταβολίτες γλουτένης και γάλατος επεμβαίνουν στην εγκεφαλική λειτουργία .	98
6.6.2	Έλλειψη της Βιταμίνης B12 βλάπτει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος .	100
6.6.3	Ανάλυση Κοπράνων, Υπερανάπτυξη Ζύμης και Δυσβίωση .....	101
<b>7</b>	<b>Η Αρωγή της Διατροφής στη Ρύθμιση του Ανοσοποιητικού .....</b>	<b>105</b>
<b>8</b>	<b>Ρύθμιση Νευροδιαβιβαστών και Νευροπεπτιδίων .....</b>	<b>108</b>
8.1	Πυριδοξίνη και Μαγνήσιο .....	108
8.2	Διμεθυλογλυκίνη.....	109
8.3	Φολικό Οξύ.....	110
8.4	Βιταμίνη B12 .....	110
8.5	Βιταμίνη C .....	111
8.6	Συμπληρώματα Τρυπτοφάνης και Τυροσίνης .....	111
8.7	Συμπληρωματική χορήγηση Καρνοσίνης.....	112

8.8	Έγχυση Οκυτοκίνης.....	113
8.9	Ωμέγα-3 και Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα.....	113
<b>9</b>	<b>Προτεινόμενο Σχήμα Διατροφικής Παρέμβασης.....</b>	<b>120</b>
9.1	Εξατομικευμένο Διατροφικό Σχήμα Παρέμβασης.....	123
9.2	Τροφικές Αλλεργίες.....	127
9.3	Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης, Δίαιτα Ελεύθερη Καζεΐνης.....	130
9.4	Άλλες δίαιτες.....	134
9.5	Συμπληρώματα Βιταμινών / Μετάλλων.....	136
9.6	Μεγα-δόση Βιταμίνης Β6 και Μαγνησίου.....	141
9.7	Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα.....	143
9.8	Άλλα ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά.....	145
9.9	Πεπτικά Ένζυμα.....	146
9.10	Θεραπείες Εντέρου: Μυκητοκτόνα και Προβιοτικά.....	147
9.11	Αμινοξέα.....	150
9.12	Μελατονίνη.....	151
9.13	Θυροειδικά Συμπληρώματα.....	152
9.14	Σούλφωση.....	153
9.15	Παρέμβαση με Γλουταθειόνη.....	154
9.16	Σχηματισμός δακτυλιδιού μεταλλικών ιόντων: Απομάκρυνση Τοξικών Μετάλλων.....	155
<b>10</b>	<b>Συνταγές.....</b>	<b>159</b>
10.1	Συνταγές Ζύμης και Ψωμιού.....	159
10.2	Συνταγές Πρωινού.....	166
<a href="#">10.3</a>	<a href="#">Συνταγές Ορεκτικών- Κολατσιού.....</a>	<a href="#">172</a>
10.4	Συνταγές Κυρίως Γεύματος.....	176
10.5	Συνταγές για Σνακ (μικρογεύματα).....	182
10.6	Συνταγές Γλυκών.....	189
	<b>Συμπεράσματα.....</b>	<b>197</b>



## Εισαγωγή

Ο αυτισμός αποτελεί μια σύνθετη νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Βασικό χαρακτηριστικό του είναι η πληθώρα διαφορετικών συμπεριφορικών, κλινικών και βιοχημικών ανωμαλιών. Χαρακτηρίζεται από ανεπάρκειες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και τη χρήση της γλώσσας, από στερεοτυπικό μοτίβο συμπεριφορών, μικρό εύρος ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων, καθώς και από ασυνήθιστες αντιδράσεις σε διέγερση των αισθητηριακών οργάνων (DSM-IV). Άνθρωποι που συμβιώνουν με αυτιστικά άτομα υποστηρίζουν ότι ο αυτισμός επιδρά και εξουδετερώνει πολλά χαρακτηριστικά με τα οποία εμείς οι άνθρωποι προσδιορίζουμε τους εαυτούς μας (Lisa Lewis, 1998). Συγκεκριμένα, το αυτιστικό σύνδρομο επηρεάζει το πώς ένα άτομο σχετίζεται με άλλους ανθρώπους αλλά και με τον κόσμο. Εξασθενεί την ικανότητα χρήσης σύνθετης γλώσσας, με το 1/3 των αυτιστικών να μην καταφέρνει να μιλήσει ποτέ στη ζωή του. Επηρεάζει την κατανόηση του πώς λειτουργεί ο κόσμος και ποιους συμβιβασμούς πρέπει να κάνουμε για την ομαλή λειτουργία της κοινωνίας. Τέλος, σε πολλές περιπτώσεις ο αυτισμός επιδρά στη νοημοσύνη.

Η διάγνωση του αυτισμού συνήθως γίνεται στην πρώιμη βρεφική ηλικία, αλλά τουλάχιστον το 1/3 των αυτιστικών ατόμων εμφανίζει το σύνδρομο καθυστερημένα (18-24 μηνών) με μια φαινομενικά φυσιολογική πρότερη ανάπτυξη. Η φαινόμενη αύξηση του επιπολασμού του αυτισμού στα παιδιά από 4-5:10.000 το 1980 σε 3-6:1.000 το 1990, και οι αναφορές ακόμη μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου- που φτάνουν μέχρι και το 1:133 παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (CDC, 2005)- έχει προκαλέσει έντονο προβληματισμό (Bertrand J. et al. 2001, Destefano F. et al. 2004). Αυτή η αύξηση μπορεί να έχει τεράστιες επιπτώσεις για την δημόσια υγεία στο μέλλον και έχει διεγείρει εντατική έρευνα σχετικά με τους δυνητικούς αιτιολογικούς παράγοντες του αυτισμού. Η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας καταδεικνύει ότι πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σύνδρομο, που εμπλέκει την αλληλεπίδραση πολυάριθμων γονιδίων (ποικίλλουσας ευπάθειας), με επιγενετικές επιδράσεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Άποψη που υποστηρίζεται και από την ποικιλία των φαινοτύπων του αυτισμού. Ωστόσο, δεν έχει αναγνωριστεί προς το παρόν κάποια συγκεκριμένη αιτία εμφάνισης του και συνεπώς ούτε κάποια αποτελεσματική θεραπεία του αυτισμού.

Το αποτέλεσμα της αδυναμίας να βρεθεί τρόπος αντιμετώπισης του αυτισμού, έχει οδηγήσει σε δοκιμή πολυάριθμων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Μεταξύ αυτών σημαντική θέση έχει κερδίσει

και η διατροφή. Η καθιέρωση μιας σωστής διατροφής έχει αναγνωριστεί πλέον ως σημαντική προϋπόθεση ανάπτυξης και διατήρησης ενός υγιούς οργανισμού, ενώ η κλινική διατροφή, ήδη από την εποχή του Ιπποκράτη, έχει αναγνωρισθεί ως θεμέλιος λίθος της φροντίδας νοσούντων ατόμων. Πολλές ασθένειες, καθώς και ο τραυματισμός ή η φλεγμονή, μπορούν να τροποποιήσουν την λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, να μειώσουν την όρεξη και να εντείνουν τις μεταβολικές απαιτήσεις. Όλα αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε φτωχή διατροφική κατάσταση και αυξημένη νοσηρότητα. Συνεπώς, η διατροφή και οι μεταβολικές διαδικασίες του σώματος είναι στενά συνδεδεμένες.

Ειδικότερα, πολλές νευρολογικές διαταραχές εμφανίζονται δευτερογενώς σε έλλειψη μιας και μόνο βιταμίνης, ενώ άλλες μπορεί να αποδίδονται σε περίσσεια κάποιου θρεπτικού στοιχείου στη διατροφή. Για παράδειγμα, η έλλειψη νικοτινικού οξέος και η υποφωσφαταιμία μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα από το περιφερικό νευρικό σύστημα, η υποκαλιαμία (λόγω έλλειψης της βιταμίνης D), ή η πρωτεϊνική και ενεργειακή στέρηση συμπτώματα από τον εγκέφαλο και η έλλειψη της βιταμίνης E σε εντερική νόσο συμπτώματα από την παρεγκεφαλίδα. Από την άλλη μεριά, η υπερλιπιδαιμία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικά επεισόδια, η περίσσεια βιταμίνης A σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και η περίσσεια πυριδοξίνης σε περιφερική νευροπάθεια (Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. 11<sup>th</sup> Edition). Νευρολογικές ασθένειες με διατροφική αιτιολογία είναι συχνά συνδεδεμένες με δυσαπορρόφηση, αλκοολισμό ή υποθρεψία. Αν και δεν έχουν όλες οι νευρολογικές διαταραχές διατροφική αιτιολογία, οι διατροφικές παράμετροι αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της αποτελεσματικής ιατρικής και κλινικής διαχείρισης.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα νευρολογικών διαταραχών με αποδεδειγμένο όφελος από διατροφική παρέμβαση αποτελούν η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson, το εγκεφαλικό επεισόδιο, το σύνδρομο Wernick-Korsakoff, η μυασθένεια gravis, η αδρενολευκοδυστροφία, κ.α.. Συνεπώς, η χρήση διατροφικών παρεμβάσεων στη θεραπεία του αυτισμού δεν αποτελεί ριζοσπαστική κίνηση αλλά μάλλον αναμενόμενη δοκιμή, μιας και πρόκειται για μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, ελλείψεις θρεπτικών συστατικών, αλλεργικές αντιδράσεις σε τρόφιμα και δυσανεξίες αποτελούν κάποια από τα συμπτώματα που εμφανίζονται συχνά στον αυτισμό και έχουν υποστηρίξει την εφαρμογή διατροφικών παρεμβάσεων. Πιο συγκεκριμένα, έχουν εφαρμοσθεί δίαιτες περιορισμού κάποιων συστατικών της διατροφής- όπως του γάλατος και άλλων προϊόντων που περιέχουν καζεΐνη, του σίτου και άλλων προϊόντων που περιέχουν γλουτένη, των απλών σακχάρων, των συντηρητικών, των τεχνητών χρωστικών-, και έχουν χρησιμοποιηθεί διατροφικά συμπληρώματα (π.χ.

προβιοτικών, απαραίτητων λιπαρών οξέων, αμινοξέων και άλλων θρεπτικών συστατικών) και συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων.

## **I. Αφορμή και κίνητρα της μελέτης**

Συμπεραίνουμε ότι ο αυτισμός αποτελεί ένα φάσμα πολλών διαταραχών με αδιευκρίνιστους αιτιολογικούς παράγοντες που πλήττει μεγάλο τμήμα του πληθυσμού. Η έρευνα δεν έχει ως τώρα καταλήξει σε κάποια συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδο και οι ενδιαφερόμενες οικογένειες πειραματίζονται με ποικίλες παρεμβάσεις που προτείνονται ως πολλά υποσχόμενες. Συχνά οι παρεμβάσεις αυτές είναι χρονοβόρες, πολυδάπανες και το ψυχικό κόστος από πιθανή αποτυχία εμφάνισης οφέλους υψηλό. Εάν κάποιες διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να επωφεληθούν τη θεραπεία του αυτισμού ή να επιφέρουν βελτίωση κάποιων συμπτωμάτων του, η προσφορά στη δημόσια υγεία θα είναι σημαντική- αφού όπως αναφέρθηκε ο αυτισμός τείνει να πάρει επιδημιολογικές διαστάσεις- ενώ η βοήθεια και η ελπίδα που θα προσφερθεί στα άτομα με αυτισμό και τις οικογένειες τους θα είναι ανεκτίμητη.

## **II. Στόχος της μελέτης**

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των χαρακτηριστικών και των πιθανολογούμενων αιτιών του αυτισμού και η αξιολόγηση πιθανού οφέλους των χρησιμοποιούμενων διατροφικών παρεμβάσεων στη θεραπεία του αυτισμού ή στην άμβλυνση κάποιων συμπτωμάτων του. Θα γίνει προσπάθεια σύστασης ενός σχεδίου διατροφικών παρεμβάσεων που μπορεί να βοηθήσουν και παρουσίαση κάποιων συνταγών που πληρούν τις προϋποθέσεις των παρεμβάσεων αυτών και διευκολύνουν την εφαρμογή τους.

## **III. Μεθοδολογία**

Χρησιμοποιώντας την υπηρεσία PubMed, έγινε έλεγχος της βιβλιογραφίας από το 1966 μέχρι τον Ιούνιο του 2008, με όρους κλειδιά όπως “autism”, “dietary intervention”, “casein”, “gluten”, “gastrointestinal”, “CAMs”, “supplement”, περιορίζοντας την έρευνα σε άρθρα με ελεύθερη πρόσβαση στο πλήρες κείμενο της μελέτης. Το γεγονός αυτό περιορίσε τον αριθμό

των ερευνών, με ενδιαφέροντα ευρήματα, οι οποίες μελετήθηκαν, και παράλληλα αύξησε τη συμμετοχή ανασκοπήσεων στην συγκεκριμένη μελέτη. Τα άρθρα που προέκυψαν από αυτή τη μηχανή αναζήτησης μελετήθηκαν και έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων τους. Η χρήση της ηλεκτρονικής εγκυκλοπαίδειας Wikipedia προσέφερε ορισμούς πολλών ασθενειών και περιγραφή διαφόρων χημικών και φυσικών ενώσεων, καθώς και φαρμάκων. Ωφέλιμες πληροφορίες για διατροφικές παρεμβάσεις και συνταγές για παιδιά με αυτισμό αντλήθηκαν από τα 2 βιβλία της Lisa Lewis (Special Diets for Special Kids, I & II), πτυχιούχο Βιολογικής Ανθρωπολογίας και μητέρα ενός αυτιστικού παιδιού. Τέλος, πληροφορίες σχετικά με την χρήση της διατροφής σε νευρολογικές διαταραχές αντλήθηκαν από το βιβλίο Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy, 11<sup>th</sup> Edition.

#### **IV. Συμβολή της έρευνας**

Η μελέτη αυτή επιδιώκει να περιγράψει το σύνθετο φάσμα του αυτισμού και να καταδείξει την ετερογένειά του. Επιχειρεί, επίσης, να κάνει μια γρήγορη αναφορά στις προτεινόμενες αιτιολογίες και θεραπευτικές παρεμβάσεις του αυτισμού και να παρουσιάσει ενδεχόμενο αποτέλεσμα της σύγκρισης ερευνών που τις υποστηρίζουν ή τις αντικρούουν. Ομοίως, θέλει να καταδείξει την αποτελεσματικότητα ή μη των διαφόρων διατροφικών παρεμβάσεων στη θεραπεία του συνδρόμου ή την άμβλυνση των συμπτωμάτων του. Και φυσικά, στοχεύει να βοηθήσει στην περιγραφή ενός προτεινόμενου διατροφικού σχεδίου παρέμβασης που θα επωφελήσει την έκβαση του αυτισμού ή τουλάχιστον θα εξασφαλίσει την καλή θρέψη των ατόμων με αυτισμό. Καταληκτικά, παρέχει μια σειρά συνταγών οι οποίες ακολουθούν τις συστάσεις διαφόρων διατροφικών παρεμβάσεων προσπαθώντας ταυτόχρονα να εξασφαλίσουν πηγή παροχής σημαντικών θρεπτικών συστατικών, τα οποία έχουν τον κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλείψεις λόγω του περιοριστικού χαρακτήρα αρκετών παρεμβάσεων.

#### **V. Δομή της μελέτης**

Στο πρώτο μέρος της εν λόγω βιβλιογραφικής ανασκόπησης παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά ολόκληρου του φάσματος της αυτιστικής διαταραχής. Επίσης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ερευνών που μελέτησαν την νευρολογική βάση του αυτιστικού συνδρόμου, καθώς και οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες, οι οποίοι και έχουν μελετηθεί. Τέλος, αναφέρονται οι πιο διαδεδομένες

μη διατροφικές θεραπευτικές παρεμβάσεις και, μέσω παράθεσης ερευνών σχετικών με την αποτελεσματικότητά τους, γίνεται προσπάθεια ελέγχου του δυνητικού τους οφέλους στον αυτισμό. Στο δεύτερο μέρος της ανασκόπησης αυτής παρουσιάζονται οι πιο διαδεδομένες διατροφικές παρεμβάσεις, γίνεται απόπειρα περιγραφής των υποκείμενων προτεινόμενων μηχανισμών στους οποίους αυτές στηρίζονται και έλεγχος της αποτελεσματικότητας τους. Ακολουθεί ενδεικτικό σχέδιο διατροφικών παρεμβάσεων και παρουσιάζονται τα οφέλη που αναμένονται από την κάθε παρέμβαση. Τέλος, παραθέτονται συνταγές που πληρούν τις προϋποθέσεις των παρεμβάσεων αυτών και διευκολύνουν την εφαρμογή τους. Το τρίτο μέρος της ανασκόπησης αποτελούν τα συμπεράσματα σχετικά με το όφελος που μπορεί να έχει ο αυτισμός από ένα σχέδιο διατροφικής παρέμβασης.

## **Μέρος πρώτο**

# **Αυτισμός, μια Πολυ-παραγοντικής Αιτιολογίας Νευροαναπτυξιακή Διαταραχή**

# 1 Ο αυτισμός ως Αναπτυξιακή Διαταραχή

## 1.1 Το φάσμα της αυτιστικής Διαταραχής

Το σύνδρομο του αυτισμού αποτελεί μια από τις πιο συγκεχυμένες διαταραχές. Τα συνήθη στερεότυπα- που θέλουν το αυτιστικό παιδί ως άλαλο, με έντονα αντικοινωνική συμπεριφορά, προσηλωμένο βλέμμα και νοητική καθυστέρηση, και ταυτόχρονα μαθηματική διάνοια- δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια το ευρύ φάσμα του αυτισμού. Τα αυτιστικά άτομα θεωρείται, πλέον, ότι έχουν μια διαταραχή από μια ομάδα αναπτυξιακών διαταραχών (developmental disorders) της εγκεφαλικής λειτουργίας. Οι διαταραχές αυτές έχουν τόσο μεγάλη ποικιλία συνεπειών της συμπεριφοράς και ποικίλουν σε βαθμό σοβαρότητας, ώστε στην 4<sup>η</sup> έκδοση του Εγχειριδίου Διάγνωσης και Στατιστικής Διανοητικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)<sup>1</sup> αναφέρονται συλλογικά ως διαβρωτικές/ διεισδυτικές αναπτυξιακές διαταραχές (Pervasive Developmental Disorders, PDD). Σύμφωνα με το εγχειρίδιο αυτό, το ευρύτερο φάσμα του αυτισμού περιλαμβάνει τον κλασικό αυτισμό, το σύνδρομο Asperger, την μη προσδιοριζόμενη αλλιώς PDD, το σύνδρομο Heller (αυτισμός παλινδρόμησης) και τη διαταραχή Rett (Πίνακας 1). Στο ευρύ φάσμα των PDD, ο πιο στενός όρος “αυτιστική διαταραχή” ή απλά “αυτισμός” χρησιμοποιείται όταν γίνεται αναφορά στον κλασικό αυτισμό.

Ο αυτισμός μπορεί να γίνει εμφανής στη βρεφική ηλικία σαν μειούμενη ικανότητα προσήλωσης, ωστόσο πιο συχνά ανιχνεύεται σε βρέφη όταν αυτά αρχίζουν να περπατούν. Συγκεκριμένα, οι γονείς ή οι παιδίατροι των βρεφών διακρίνουν απουσία ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη ομιλίας και έλλειψη του φυσιολογικού ενδιαφέροντος για άλλους ανθρώπους ή μια σταδιακή απώλεια πρόσφατα κεκτημένων δεξιοτήτων (γλώσσα, οπτική επικοινωνία και κοινωνικότητα)<sup>2</sup>.

## Πίνακας 1. Το Φάσμα Του Αυτισμού (PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER, PDD)\*

Ο **αυτισμός** (κλασικός αυτισμός) περιλαμβάνει σοβαρές ποιοτικές ανεπάρκειες σε κάθε μια από τις ακόλουθες συμπεριφορικές ενότητες:

- Κοινωνική αλληλεπίδραση
- Γλώσσα, επικοινωνία και παιχνίδι (ή διασκέδαση)
- Ανεπάρκειες που εκδηλώνονται ως στερεότυπα, εμμονές και στενό εύρος ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων

Το **σύνδρομο Asperger** είναι η διαταραχή στα μη καθυστερημένα, συχνά αδέξια παιδιά χωρίς καθυστέρηση στην ομιλία, τα οποία έχουν ανεπαρκή κοινωνικότητα και στενό εύρος ενδιαφερόντων.

Τη “ **μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, διαβρωτική αναπτυξιακή διαταραχή** ” είναι η διαταραχή στα παιδιά με αυτιστική συμπεριφορά που δεν πληρούν τα κριτήρια καμιάς άλλης διαταραχής στο φάσμα.

Το **σύνδρομο Heller** (αποσυνθετική διαταραχή) είναι η διαταραχή που εμφανίζεται σε, προηγούμενα, απόλυτα φυσιολογικά παιδιά τα οποία υφίστανται μια μαζική σταδιακή απώλεια ικανοτήτων μεταξύ των ηλικιών 2 και 10, και η οποία καταλήγει σε σοβαρή μορφή επίκτητου αυτισμού, συνήθως με απώλεια των γνωστικών ικανοτήτων. Εξ ορισμού δεν ανήκει στο περιβάλλον μιας εκφυλιστικής ασθένειας του εγκεφάλου ή της σχιζοφρένειας.

Η **διαταραχή Rett** είναι μια ειδική διαταραχή που περιορίζεται σε κορίτσια με επίκτητη μικροκεφαλία, πολιομυελίτιδα (infantile regression), ανικανότητα χρησιμοποίησης των άνω άκρων, αξιοσημείωτες στερεοτυπικές κινήσεις χεριού, σοβαρή νοητική καθυστέρηση και άλλα νευρολογικά προβλήματα.

---

\* Οι ορισμοί όπως περιγράφονται στο Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV.



Η τελευταία περίπτωση, που παρατηρείται στο 1/3 των αυτιστικών παιδιών, αναφέρεται με διαφορετικούς όρους, όπως ‘αυτισμός παλινδρόμησης’. Η διάγνωση του αυτισμού, συνήθως, γίνεται όταν το παιδί είναι 2-3 ετών, μετά από εντατική αξιολόγηση σύμφωνα με το DSM-IV (Πίνακας 2) ή μέσα από άλλα ερωτηματολόγια και τεστ.

Στην πραγματικότητα, ο αυτισμός χαρακτηρίζεται από βαθιά εδραιωμένες ανεπάρκειες στη γλώσσα, την επικοινωνία και την κοινωνικοποίηση και από αντίσταση στη μάθηση, ενώ παρουσιάζει στερεοτυπική συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένης της εμμονής. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα αγόρια έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης του σε σχέση με τα κορίτσια. Επιπλέον, ένας στους τρεις αυτιστικούς ασθενείς βιώνει επιληπτικές κρίσεις<sup>2</sup>. Τα γνωρίσματα του αυτισμού παραμένουν σταθερά κατά την ενήλικη ζωή, αλλά οι συνέπειες της διαταραχής ποικίλουν από περιορισμένο λόγο και μικρό αριθμό καθημερινών δεξιοτήτων καθ’ όλη τη διάρκεια της ζωής τους, μέχρι την επίτευξη καλών βαθμών ανώτερης εκπαίδευσης και ανεξάρτητη ζωή- για άτομα με ήπιας μορφής αυτιστική διαταραχή. Πάντως, η αδυναμία ευελιξίας από την άποψη της μάθησης μέσω των εμπειριών και την προσαρμογή σε νέα περιβάλλοντα είναι χαρακτηριστική σε αυτά τα άτομα. Οι ενήλικες με αυτισμό μπορεί να θεωρηθούν λίγο απόμακροι ή απομονωμένοι, ή μπορεί να διαγνωσθούν με διαταραχή εμμονών-καταναγκασμών, σχιζοειδή προσωπικότητα, απλή σχιζοφρένια, συναισθηματική διαταραχή, νοητική καθυστέρηση ή εγκεφαλική βλάβη.

Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος πιστεύεται ότι εμφανίζονται πλέον με συχνότητα 1:166 παιδιά. Ο κλασικός αυτισμός αποτελεί την πιο συχνή από τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος και χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, εξασθενημένη λεκτική και μη-λεκτική επικοινωνία και επαναληπτικές, έμμονες συμπεριφορές. Ο αυτισμός ποικίλει σημαντικά στο βαθμό σοβαρότητας. Μπορεί να είναι από ήπιος έως και τόσο σοβαρός που να καθιστά ανίκανο το άτομο. Πιστεύεται ότι οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί ως τώρα η αιτία της διαταραχής για τη μεγάλη πλειονότητα των αυτιστικών ατόμων. Σε αυτή τη μελέτη, με τον όρο “αυτισμός” θα εννοείται ο κλασικός αυτισμός, ενώ το σύνολο των αυτιστικών διαταραχών θα αναφέρεται ως ASD.

## Πίνακας 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΥΤΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ (ΚΛΑΣΣΙΚΟΣ ΑΥΤΙΣΜΟΣ)

<p><b>I. Για τη διάγνωση του αυτισμού απαιτείται η εκδήλωση συνολικά 6 ή περισσότερων χαρακτηριστικών από τις ακόλουθες 3 κατηγορίες.</b></p>
<p><b>Ποιοτική ανεπάρκεια κοινωνικής αλληλεπίδρασης (εκδήλωση τουλάχιστον 2 χαρακτηριστικών)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Αξιοσημείωτη ανεπάρκεια στη χρήση πολλαπλών τύπων της μη λεκτικής έκφρασης / επικοινωνίας, όπως οπτική επικοινωνία (eye-to-eye gaze), εκφράσεις προσώπου, στάση σώματος, και χειρονομίες που συμβάλουν (βοηθούν, ρυθμίζουν) στην κοινωνική αλληλεπίδραση</li><li>• Αποτυχία ανάπτυξης διαπροσωπικών σχέσεων εφάμιλλων σταδίου ανάπτυξης</li><li>• Έλλειψη αυθόρμητων αντιδράσεων απαραίτητων για να μοιραστούν με άλλους ανθρώπους απολαύσεις, ενδιαφέροντα ή επιτεύγματα (π.χ. εξαιτίας της αδυναμίας να “δείξουν με το δάχτυλο” ή να παρουσιάσουν σε άλλους αντικείμενα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον)</li><li>• Αδυναμία κοινωνικής ή συναισθηματικής ανταποδοτικότητας.</li></ul>
<p><b>Ποιοτική ανεπάρκεια επικοινωνίας (εκδήλωση τουλάχιστον 1 χαρακτηριστικού)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Καθυστέρηση ή αδυναμία ανάπτυξης μητρικής γλώσσας (που δεν ακολουθείται από προσπάθεια εξισορρόπησης μέσω εναλλακτικών μεθόδων επικοινωνίας, όπως χειρονομίες ή “παντομίμα”)</li><li>• Σε άτομα με επαρκή ικανότητα λόγου, αξιοσημείωτη αδυναμία να ξεκινήσουν ή να συντηρήσουν μια συζήτηση με άλλους</li><li>• Στερεοτυπική και επαναλαμβανόμενη χρήση της γλώσσας ή idiosyncratic language</li><li>• Αδυναμία ποικίλουσας, πειστικά αυθόρμητης συμπεριφοράς, που να ακολουθεί τα κοινωνικά πρότυπα σε επαρκές επίπεδο.</li></ul>
<p><b>Περιοριστικό και στερεοτυπικό μοτίβο συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων (εκδήλωση τουλάχιστον 1 χαρακτηριστικού)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Εκδήλωση πνευματικής απορρόφησης με ένα ή περισσότερα περιορισμένα, επαναληπτικά και στερεοτυπικά μοτίβα ενδιαφέροντος, τα οποία είναι μη φυσιολογικά είτε ως προς την ένταση ή ως προς την προσοχή</li><li>• Φανερά άκαμπτη προσκόλληση με συγκεκριμένες, μη λειτουργικές συνήθειες ή τελετουργικά</li><li>• Στερεοτυπικές και επαναληπτικές κινήσεις (π.χ. χτύπημα ή περιστροφή χεριού ή δαχτύλου ή σύνθετες κινήσεις ολόκληρου του σώματος)</li><li>• Επίμονη απασχόληση με τμήματα αντικειμένων.</li></ul>
<p><b>II. Καθυστέρηση ανάπτυξης ή μη φυσιολογική λειτουργία, με απαρχή πριν την ηλικία των 3 χρόνων, σε ένα τουλάχιστον από τα ακόλουθα πεδία.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Κοινωνική αλληλεπίδραση</li><li>• Γλώσσα, όπως αυτή χρησιμοποιείται στην ανθρώπινη επικοινωνία και</li><li>• Συμβολικό ή φανταστικό (επινοητικό, εφευρετικό) παιχνίδι</li></ul>
<p><b>III. Καθορισμός ότι η διαταραχή Rett ή η παιδική διαταραχή παλινδρόμησης δεν ερμηνεύουν καλύτερα τα παρατηρούμενα συμπτώματα.</b></p>

## 1.2 Συμπτωματολογία αυτισμού

### 1.2.1 Συμπεριφορά

Τα κύρια συμπτώματα του αυτισμού είναι ανεπάρκεια στην κοινωνικότητα, την ανταποδοτική λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία και το εύρος των ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων του παιδιού<sup>2</sup>. Σε αντίθεση με την εικόνα που έχει η κοινή γνώμη, τα παιδιά με αυτισμό μπορεί να είναι στοργικά, αλλά με τους δικούς τους όρους και χωρίς την αναμενόμενη χαρά και αμοιβαιότητα. Οι γονείς αυτών των βρεφών μπορεί να τα περιγράφουν μάλλον ως ανεξάρτητα, παρά απόμακρα (ψυχρά), και να νιώθουν περήφανοι για τη θεωρούμενη αυτάρκεια των παιδιών τους. Η υπέρμετρη ντροπαλότητα, φόβος, και ανησυχία ή ευμετάβλητη διάθεση του αυτιστικού παιδιού μπορεί να αντικατασταθεί από αδιαφορία ή κατάθλιψη στην εφηβεία. Αδικοιολόγητη επιθετικότητα, αν δεν αντιμετωπιστεί νωρίς, μπορεί να αποτελέσει σοβαρό πρόβλημα και να οδηγήσει σε ανάγκη για βαριά φαρμακευτική αγωγή ή νοσηλεία σε ίδρυμα.

### 1.2.2 Επικοινωνία

Τα αυτιστικά παιδιά έχουν πραγματικές γλωσσικές διαταραχές (Πίνακας 3). Η κατανόηση και επικοινωνιακή χρήση του λόγου και των χειρονομιών είναι πάντα ανεπαρκής, τουλάχιστον στα μικρά παιδιά με αυτισμό. Η παρωχημένη ικανότητα αποκωδικοποίησης του γρήγορου ακουστικού ερεθίσματος που χαρακτηρίζει το λόγο καταλήγει στην πιο σαρωτική γλωσσική διαταραχή στον αυτισμό: λεκτική ακουστική αγνωσία (verbal auditory agnosia) ή λεκτική κώφωση (word deafness). Παιδιά με λεκτική ακουστική αγνωσία καταλαβαίνουν πολύ λίγο ή και καθόλου τη γλώσσα- για το λόγο αυτό αποτυγχάνουν να αποκτήσουν ομιλία και διαθέτουν λίγες προφορικές ικανότητες.

Λιγότερο σοβαρά διαταραγμένα παιδιά, με μια μεικτή δεκτική- εκφραστική διαταραχή, έχουν καλύτερη κατανόηση παρά έκφραση, που συνίσταται από φτωχή άρθρωση, ασυμφωνία με γραμματική και σποραδικό λόγο. Κάποια αυτιστικά παιδιά που αργούν να μιλήσουν, ενδέχεται να περάσουν ταχύτατα από τη σιωπή ή ασυνάρτητη ομιλία σε εύγλωττες, καθαρές, σωστά σχηματισμένες προτάσεις, αλλά ο λόγος τους μπορεί να είναι καθαρά κυριολεκτικός, επαναλαμβανόμενος και μη επικοινωνιακός, ενώ συχνά προσβάλλεται από αξιοσημείωτη ηχολαλία (echolalia) ή “αποστηθισμένα κείμενα”. Κάποια από αυτά τα παιδιά μιλούν ασταμάτητα- σε κανέναν συγκεκριμένα- με μια τσιριχτή, μονότονη ή χωρίς τόνο φωνή και έχουν εμμονή με συγκεκριμένα θέματα<sup>2</sup>.

**Πίνακας 3. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΚΕΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ.**

<b>Γλωσσική παράμετρος</b>	<b>Ανεπάρκειες</b>
Φωνολογία (ήχοι λόγου)	Ελαττωματική λήψη και έκφραση σε παιδιά με μεικτό δεκτικό-εκφραστικό σύνδρομο και, κυρίως, σε παιδιά με σοβαρή λεκτική ακουστική αγνωσία (λεκτική κώφωση), όπου η φωνολογική αποκωδικοποίηση μπορεί να είναι τόσο περιορισμένη ώστε να εμποδίζει την κατανόηση του λόγου και την προφορική έκφραση
Προσωδία (ρυθμός και μελωδία λόγου)	Σε παιδιά με χρήση του λόγου: μονοτονία φωνής ή αυξανόμενος κυματισμός φωνής, τσιριχτή φωνή ή μονότονη “ρομποτική” ομιλία
Συντακτικό (γραμματική και σειρά των διαφόρων μερών του λόγου)	Ελαττωματική λήψη και έκφραση σε παιδιά με μεικτό δεκτικό-εκφραστικό σύνδρομο και σε παιδιά με λιγότερο σοβαρή λεκτική ακουστική αγνωσία
Σημασιολογία (λεξιλόγιο και σημασία των λέξεων)	Ελαττωματική λήψη και έκφραση σε όλα τα αυτιστικά παιδιά (π.χ. ελαττωματική κατανόηση ερωτήσεων, ανοιχτών ερωτήσεων και μεταφορικής χρήσης της γλώσσας, όπως ειρωνεία, σαρκασμός και αστεία), ασυνήθιστες- σχολαστικές λεκτικές επιλογές, ηχολαλία (echolalia), δυσκολία σύνθεσης λόγου με συνοχή, στενό εύρος θεμάτων συζήτησης
Σημειολογία (επικοινωνιακή και συνομιλητική χρήση της γλώσσας)	Ελαττωματική λήψη και έκφραση σε όλα τα αυτιστικά άτομα (π.χ. ελαττωματική ερμηνεία του τόνου της φωνής, της στάσης του σώματος και της έκφρασης του προσώπου), αποφυγή του προσηλωμένου βλέμματος, αδυναμία να δώσουν απαντήσεις, ομιλία που δεν απευθύνεται σε κάποιον, αδυναμία να αρχίσουν / να ακολουθήσουν / να τερματίσουν συζητήσεις, δυσκολία εναλλαγής σειράς λόγου, αδυναμία συντήρησης ενός θέματος συζήτησης για αρκετή ώρα, επίμονη και ασταμάτητη διατύπωση ερωτήσεων

### **1.2.3 Παιχνίδια**

Τα μικρά παιδιά με αυτισμό δεν ξέρουν πώς να παίζουν. Μπορεί να χειρίζονται επιδέξια ή να βάζουν στη σειρά παιχνίδια χωρίς προφανή αντίληψη του τι αντιπροσωπεύουν αυτά. Επιπλέον, δε συμμετέχουν σε παιχνίδια ρόλων (φανταστικό παιχνίδι), τα οποία στα φυσιολογικά παιδιά ξεκινούν πριν την ηλικία των 2 ετών. Η παρατήρηση του τι κάνει ένα προσχολικό παιδί με παιχνίδια που αντιπροσωπεύουν κάτι (π.χ. αυτοκινητάκια) αποτελεί έναν ευαίσθητο και αποτελεσματικό τρόπο ανίχνευσης αυτιστικών χαρακτηριστικών<sup>2</sup>.

### **1.2.4 Προσοχή και Δραστηριότητες**

Μερικά αυτιστικά παιδιά επιδεικνύουν ασυνήθιστα μακρά διάρκεια προσήλωσης κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων που ξεκινούν μόνα τους, ενώ είναι ανίκανα ουσιαστικά να συγκεντρωθούν σε μια από κοινού προσπάθεια με άλλο άτομο. Συχνά έχουν ξεσπάσματα θυμού αν κάποιος προσπαθήσει να διακόψει δραστηριότητες ή τυπικές συμπεριφορές τους (τελετουργικά). Μια ανικανότητα να συγκεντρωθούν σε συνδυασμό με παρεισφρητικά στερεότυπα, όπως το χτύπημα των χεριών, ενδέχεται να αποθαρρύνει τα παιδιά από συμμετοχή σε χρήσιμες δραστηριότητες (έχουσες κάποιον σκοπό) ή κοινωνική αλληλεπίδραση. Τέλος, συχνά παρουσιάζουν μειωμένη ανάγκη για ύπνο ή ξυπνούν συχνά κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>2</sup>.

### **1.2.5 Γνώση**

Περίπου το 75% των αυτιστικών ατόμων παρουσιάζουν νοητική καθυστέρηση, ενώ το γνωσιακό τους επίπεδο σχετίζεται σημαντικά με τη σοβαρότητα των αυτιστικών τους συμπτωμάτων. Τα προσχολικά τεστ IQ δεν προσφέρουν αξιόπιστα αποτελέσματα, αφού συμμετοχή κάποιων παιδιών σε αποτελεσματικά προγράμματα θεραπείας οδηγεί σε σημαντική βελτίωση. Τα αποτελέσματα νευροψυχολογικών τεστ αποκαλύπτουν γενικά μια υπεροχή των μη προφορικών έναντι των προφορικών ικανοτήτων (με εξαίρεση το σύνδρομο Asperger, όπου μπορεί να ισχύει και το αντίστροφο). Περιορισμένη επίγνωση του τι σκέφτονται οι υπόλοιποι άνθρωποι τους χαρακτηρίζει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Επίσης, η δημιουργικότητα τους είναι συνήθως περιορισμένη. Μια μικρή μειονότητα των αυτιστικών ατόμων, παρά τις ανεπάρκειες σε κάποιους τομείς, έχουν αξιοσημείωτα ανεπτυγμένες μουσικές ή μαθηματικές ικανότητες<sup>2</sup>.

### 1.2.6 Αισθητήρια και κινητικά συμπτώματα

Το νευρολογικό υπόβαθρο των αυτιστικών ανεπαρκειών παραμένει άγνωστο. Στα συνηθισμένα ευρήματα που αφορούν μικρά παιδιά, περιλαμβάνονται η αυξημένη χαλαρότητα των αρθρώσεων και υποτονικότητα, αδεξιότητα, αδυναμία κίνησης και περπάτημα στα ακροδάχτυλα. Συχνές επαναλήψεις μηχανικών κινήσεων είναι συχνά αξιοσημείωτες, και εκτός από ελαφρύ χτύπημα του χεριού, μπορεί να περιλαμβάνει βάδισμα, στριφογύρισμα (περιστροφή), τρέξιμο σε κύκλο, περιστροφή κορδονιού, άναμμα και σβήσιμο διακόπτη, σκίσιμο χαρτιών. Εξίσου έντονες μπορεί να είναι και προφορικές στερεότυπες συμπεριφορές, όπως μουρμούρισμα ή ασταμάτητες ερωτήσεις. Μια ακραία μορφή στερεότυπης συμπεριφοράς μπορεί να είναι και ο αυτοτραυματισμός- όπως δάγκωμα και χτύπημα του κεφαλιού- που σύμφωνα με τη σύγχρονη θεωρία αποδίδεται σε αυξημένα επίπεδα ενδορφινών. Σε σχετικά λειτουργικούς ενήλικες, οι παιδικές στερεοτυπικές συμπεριφορές συχνά παραμένουν σε μια ανεπαίσθητη μορφή, όπως το τρίψιμο του δαχτύλου.

Τα αυτιστικά παιδιά ενδέχεται να αντιδρούν παράδοξα σε συγκεκριμένα αισθητήρια ερεθίσματα, εμφανίζοντας άλλοτε υπερευαισθησία και άλλοτε αδιαφορία σε συγκεκριμένους ήχους, στον πόνο ή σε ερεθίσματα αφής. Μπορεί να περιφρονούν το φαγητό τους και να δείχνουν έντονη δυσαρέσκεια προς συγκεκριμένες γεύσεις ή υφές. Η οπτική αντίληψη είναι συνήθως ανώτερη της ακουστικής. Τέτοια παιδιά μπορεί να καλύπτουν τα αυτιά τους και να κοιτάνε γοητευμένα κάτι, καθώς και να διαθέτουν εκπληκτική μηχανική οπτική ή ακουστική μνήμη<sup>2</sup>.

### 1.2.7 Επιληψία και επιδείνωση αυτισμού

Μέχρι την ενηλικίωση, περίπου το 1/3 του αυτιστικών ατόμων αναμένεται να είχαν τουλάχιστον 2 αιφνίδιες επιληπτικές κρίσεις. Ο αυτισμός μπορεί να έπεται παιδικών σπασμών και του συνδρόμου Lennox- Gastaut, 2 μορφών επιληψίας στην πρώιμη παιδική ηλικία. Η πιθανότητα εμφάνισης επιληψίας αυξάνεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας με κορύφωση στην εφηβεία, ενώ συνδέεται με νοητική καθυστέρηση και κινητήριες βλάβες.

Περίπου το 1/3 των γονέων αυτιστικών παιδιών αναφέρει επιδείνωση της ομιλίας, της κοινωνικότητας και των δεξιοτήτων του παιδιού τους στο παιχνίδι, κυρίως πριν την ηλικία των 2ετών. Τη φάση αυτή ακολουθεί μια παρατεταμένη σταθεροποίηση και τελικά βελτίωση, αλλά όχι πλήρης ανάρρωση. Στο 10% των διαγνωσμένων με αυτισμό παιδιών, αργότερα ανευρίσκεται ένα παροξυσμικό ηλεκτροεγκεφαλικό (EEG) μοτίβο της μορφής που συναντάται στην επίκτητη επιληπτική αφασία (Landau- Kleffner syndrome) ή **electrical status epilepticus during slow-**

**Πίνακας 4. Παράγοντες που σχετίζονται με συμπεριφορική και γλωσσική επιδείνωση-παλινδρόμηση, με ή χωρίς επιληψία.**

Κατάσταση	Ορισμός και σύνδεση με επιληψία
<p><b>Αυτιστική οπισθοδρόμηση</b>  <u>Ηλικία αιχμής:</u> 18-24μηνών  <u>Διάρκεια:</u> εβδομάδων, μηνών, αρκετών χρόνων  <u>Ανάκαμψη:</u> σχεδόν πάντα ατελή</p>	<p>Ξαφνική ή υποβόσκουσα οπισθοδρόμηση στην ανάπτυξη της γλώσσας, της κοινωνικότητας, του παιχνιδιού, και συχνά της γλώσσας, σε μερικές περιπτώσεις με διακυμάνσεις, ακολουθούμενη συνήθως από βελτίωση αλλά όχι πλήρη ανάκαμψη. Επικράτηση ταυτόχρονης υποκλινικής επιληπτικής εγκεφαλικής δραστηριότητας δεν είναι γνωστή, ενώ μεταγενέστερη επικράτηση εμφανίζεται σε ποσοστό της τάξης του 10-20%.</p>
<p><b>Αποσυνθετική Διαταραχή</b>  <u>Ηλικία αιχμής:</u> 2,5-3ετών (με δυνατό εύρος από την ηλικία των 2 ως τα 10πρώτα έτη)  <u>Διάρκεια:</u> επιμένει για εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια  <u>Ανάκαμψη:</u> συνήθως ατελής, με σοβαρές μόνιμες δευτερογενείς βλάβες</p>	<p>Υποβόσκουσα ή ξαφνική σοβαρού βαθμού αυτιστική οπισθοδρόμηση (στη γλώσσα, συμπεριφορά, κινητικές ικανότητες, και συνήθως στη γνώση) μετά από εντελώς φυσιολογική πρόωμη ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας να επικοινωνήσουν με προτάσεις. Σχετίζεται σε κάποιες περιπτώσεις με EEG επιληπτικής φύσης, συμπεριλαμβανομένης ηλεκτρικής κατάστασης επιληπτικής μορφής σε φάση slow-wave ύπνου. Η αιτιολογία είναι σχεδόν σίγουρα ετερογενής.</p>
<p><b>Επίκτητη επιληπτική αφασία</b> (σύνδρομο Landau- Kleffner)  <u>Ηλικία αιχμής:</u> 5-7ετών (με ευρύτερη κλίμακα από το 1<sup>ο</sup> ως το 10<sup>ο</sup> έτος)  <u>Διάρκεια:</u> εβδομάδες, μήνες ή αρκετά χρόνια για ξαφνικές προσβολές και EEG ανωμαλίες, ενώ ποικίλει για την γλωσσική ανεπάρκεια</p>	<p>Οπισθοδρόμηση στην ανάπτυξη της γλώσσας, συσχετιζόμενη με EEG επιληψίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε παιδί με προηγούμενα εντελώς φυσιολογική ανάπτυξη γλώσσας. Συνήθως επηρεάζει την κατανόηση της γλώσσας, συχνά μέχρι του σημείου της προφορικής ακουστικής αγωγσίας, με επακόλουθη σοβαρά επιδεινωμένη έκφραση. Σπάνια, επηρεάζει επιλεκτικά την έκφραση. Οι ξαφνικές προσβολές ανταποκρίνονται σε αντιπαροξυσμικά, ενώ η γλωσσική βλάβη μπορεί είτε να ανταποκριθεί είτε όχι και να καταστεί μόνιμη.</p>
<p><b>Ηλεκτρική κατάσταση επιληπτικού κατά τη διάρκεια της slow-wave φάσης του ύπνου</b> (ή συνεχής αιχμές και κύματα κατά τη διάρκεια της εν λόγω φάσης)  <u>Ηλικία αιχμής:</u> 4-5ετών (με ευρύτερη κλίμακα μέχρι το 12<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας)  <u>Διάρκεια:</u> εβδομάδες, μήνες ή χρόνια</p>	<p>Διάγνωση μέσω EEG με ή χωρίς κλινικές προσβολές. Συχνά σχετίζεται ποικιλοτρόπως με σοβαρή αυτιστική οπισθοδρόμηση, επηρεάζοντας τη γλώσσα, τη συμπεριφορά και την γνώση, ισοδύναμα με την αποσυνθετική διαταραχή. Σπάνια η ανάκαμψη είναι πλήρης, ενώ οι ανεπάρκειες συχνά καθίστανται μόνιμες.</p>

**wave sleep** (Table 4). Αυτό το EGG μοτίβο μπορεί να σχετίζεται με την προχωρημένη, σοβαρή παλινδρόμηση, γνωστή ως αποσυνθετική διαταραχή η οποία έχει σχετικά φτωχή πρόγνωση. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά υποκλινική επιληψία σχετίζεται με την επιδείνωση του αυτισμού, αφού πολύ λίγα βρέφη υπόκεινται σε ιατρική παρακολούθηση στη φάση της παλινδρόμησης, η οποία λαμβάνει χώρα τόσο νωρίς ώστε να εμφανίζεται ως μια διακύμανση στα πλαίσια της ανάπτυξης χωρίς κλινική σημασία. Υπάρχει επιτακτική ανάγκη παρακολούθησης των βρεφών τη στιγμή της παλινδρόμησης, μιας και η “διαχείριση” των αντιπαροξυσμικών ή στεροϊδικών ορμονών θα μπορούσε να αποδειχθεί ικανή να αναστείλει την επιδείνωση και την προσβολή από σχετιζόμενες ασθένειες ή υποκλινική επιληψία<sup>2</sup>.

### 1.3 Διάγνωση

Η έγκυρη διάγνωση εξαρτάται από ένα ακριβές ιστορικό, επικεντρωμένο σε τυπικές αυτιστικές συμπεριφορές και στην αποτίμηση των κεκτημένων λειτουργικών δεξιοτήτων. Η γνωσιακή και συμπεριφορική αποτίμηση θα πρέπει να περιλαμβάνει μια αναφορά σχετικά με την κοινωνικότητα (έκφραση ενδιαφέροντος για άτομα παρά για αντικείμενα, ικανότητα χαρούμενης συμμετοχής σε δραστηριότητα που έχει ξεκινήσει κάποιος άλλος και, για μικρά παιδιά, σε φανταστικό παιχνίδι με παιχνίδια που αναπαριστούν κάτι), τη γλώσσα (κατανόηση, παραγωγή, χρήση του λόγου για συνομιλία και ποιότητα φωνής), και την επιλογή δραστηριοτήτων του ασθενούς (συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας στερεοτυπικών και άσκοπων δραστηριοτήτων)<sup>2</sup>. Η χρήση της DSM-IV και οποιουδήποτε από τους εξειδικευμένους για τον αυτισμό διαγνωστικούς καταλόγους αυξάνει σημαντικά τη διαγνωστική αξιοπιστία.

Σε απουσία στοιχείων για κάποια συγκεκριμένη υποβόσκουσα ιατρική διαταραχή, εξετάσεις όπως συνεχή μεταβολικά τεστ προσφέρουν λίγες χρήσιμες πληροφορίες. Οι χρωμοσωμικές εξετάσεις ρουτίνας επίσης παρέχουν λίγα χρήσιμα δεδομένα, αλλά είναι λογικό να γίνουν όταν πρόκειται για νεαρό ζευγάρι που θέλει και άλλα παιδιά. Πιθανά μικρότερο ποσοστό από το 5% των παιδιών με αυτιστικά χαρακτηριστικά έχουν σύνδρομο εύθραυστου X (fragile X) ή κάποια από τις υπόλοιπες σπάνιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες<sup>2</sup>.

Τα αυτιστικά παιδιά τυπικά έχουν φυσιολογική ή αυξημένη περιφέρεια κεφαλιού. Οι εξετάσεις κλινικής απεικόνισης δεν είναι πολύ χρήσιμες εκτός αν η νευρολογική εξέταση υποδηλώνει πιθανή δομική βλάβη. Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα (EEGs) ενδείκνυνται για παιδιά στα οποία υπάρχει υποψία επιληψίας. Ωστόσο είναι σημαντικό το γεγονός ότι οι μη επιληπτικές



φάσεις διανοητικής αταξίας είναι πολύ πιο συνήθεις από ότι η απουσία τους. Συστήνεται ένα παρατεταμένο EEG κατά τη διάρκεια του ύπνου, που περιλαμβάνει τα στάδια III και IV του ύπνου, για παιδιά χωρίς ξαφνικές κρίσεις που παρουσιάζουν επιδείνωση ή έχουν ανεπάρκειες που παρουσιάζουν διακυμάνσεις, καθώς και για σιωπηλά παιδιά ή παιδιά που γίνονται δύσκολα κατανοητά με λεκτική ακουστική αγνωσία. Είναι αβέβαιη η αξία χορήγησης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων βαλπροϊκό (συνεχής διατήρηση δραστικών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και από εκεί στον εγκεφαλικό ιστό με σκοπό τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων) ή κορτικοστεροειδών σε ένα παιδί χωρίς κρίσεις, το οποίο παρουσιάζει παλινδρόμηση και έχει ένα πραγματικό EEG επιληπτικής μορφής<sup>2</sup>.

#### 1.4 Διάδοση Αυτισμού

Ο αυτισμός, στο ευρύ φάσμα του, κάποτε θεωρούταν πολύ σπάνιος. Ωστόσο, έρευνες σε αρκετές χώρες, που επιχείρησαν να αναγνωρίσουν παιδιά με αυτισμό μέσω μιας λεπτομερούς εξέτασης από νοσοκομεία, κλινικές, θεραπευτές, ειδικά σχολεία και άλλα ιδρύματα, επέδειξαν έναν επιπολασμό ASD στο γενικό πληθυσμό παιδιών της τάξης του 1:2,500 (Volkmar FR. and Cohen DJ. 1989). Οι *Gillberg και Wing* έκαναν ανασκόπηση ερευνών της περιόδου από το 1966 έως το 1997 προερχόμενες από διαφορετικές χώρες και σημείωσαν ότι 18 μελέτες, σε πληθυσμούς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών, κατέδειξαν μια στατιστικά πολύ σημαντική αύξηση ( $P > 0.001$ ) στον επιπολασμό (prevalence) του αυτισμού, της τάξης του 3,8% τον χρόνο<sup>4</sup>. Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση, οι *Wing και Potter* παρουσίασαν αποδείξεις ότι, ιστορικά, ο αυτισμός έχει υποδιαγνωσθεί<sup>5</sup>. Απέδωσαν δε το μεγαλύτερο τμήμα της αύξησης των αυτιστικών περιπτώσεων, σε αλλαγές των διαγνωστικών κριτηρίων (ηπιότερες μορφές της αυτιστικής διαταραχής καθίστανται διαγνώσιμες) και στην αυξανόμενη γνώση σχετικά με το φάσμα των αυτιστικών διαταραχών. Μολαταύτα, γνωστοποίησαν την πιθανότητα “ύπαρξης μια πραγματικής και ολοένα αυξανόμενης αύξησης” στον αριθμό των περιπτώσεων. Δυστυχώς, ο αριθμός των καλά ελεγχόμενων κλινικών μελετών του αυτιστικού πληθυσμού, που παρείχαν αξιόπιστες πληροφορίες για την αιτιολογία της διαταραχής, είναι πολύ περιορισμένος.

Δεδομένα από μια έρευνα πληθυσμού (population-based) που πραγματοποιήθηκε το 2002 και μελετούσε τον επιπολασμό των ASDs σε παιδιά 8ετών σε 14 διαφορετικές πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά ως προς τις διαστάσεις που έχει πάρει η διαταραχή αυτή. Ειδικότερα, ο επιπολασμός ASD κυμαινόταν από 3,3 (Alabama) έως

10,6 (New Jersey) ανά 1000 παιδιά, ενώ στην πλειοψηφία των εξεταζόμενων περιοχών κυμαινόταν μεταξύ 5,2 και 7,6. Ο συνολική μέση τιμή του επιπολασμού για τις εν λόγω περιοχές είναι στο 1 παιδί με ASD ανά 152 παιδιά ηλικίας 8 ετών (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators). Την τιμή αυτή δίνουν και οι περισσότερες έρευνες που μελέτησαν τον επιπολασμό στις ΗΠΑ τα τελευταία χρόνια.

Είναι σαφές, λοιπόν, ότι τα τελευταία 20 χρόνια ο επιπολασμός του (κλασικού) αυτισμού έχει σημειώσει αύξηση, ξεσηκώνοντας διαφωνίες αναφορικά με τις αιτίες αυτής της αύξησης (Kaye JA. 2001, Dales L. and Hammer SJ. 2001). Ο καθορισμός των ρητών συμπεριφορικών κριτηρίων του DSM-IV για τον αυτισμό και η Διεθνής Ταξινόμηση των Ασθενειών (International Classification of Diseases) κατέληξαν στην ανίχνευση ακόμη περισσότερων προσβεβλημένων παιδιών και ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων και ατόμων με ήπιας μορφής αυτιστική διαταραχή. Πρώιμες εκτιμήσεις υπολόγισαν επιπολασμό της τάξης του 4-5:10.000 γέννες (Fombonne 1999). Στοιχεία που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία χρόνια υποδεικνύουν ότι η αυτιστική διαταραχή εμφανίζεται με συχνότητα, τουλάχιστον 1-2:1000 γεννήσεις, και ο επιπολασμός του ευρύτερου φάσματος του αυτισμού ενδέχεται να φτάνει το 4-6 ανά 1.000 γεννήσεις (Chakrabarti and Fombonne 2005; Yeargin-Allsopp et al. 2003)<sup>6</sup>.

Οι αιτίες και οι παράγοντες που συμβάλλουν στον αυτισμό είναι ελάχιστα κατανοητοί. Αν και οι διαγνωστικές αλλαγές και η πρόοδος στην αναγνώριση του αυτισμού προφανώς συνεισέφεραν σε αυτήν την αύξηση<sup>5</sup>, παράλληλα μια πραγματική αύξηση των αυτιστικών περιπτώσεων είναι πιθανή<sup>5</sup>. Παρόλο που τα στοιχεία για γενετικές αιτίες είναι σημαντικά, η συμφωνία που παρουσιάζουν τα μονοζυγωτικά δίδυμα υποδεικνύει ότι τουλάχιστον το 40% των αυτιστικών περιπτώσεων είναι πιθανό να έχουν κάποια περιβαλλοντική αιτία. Κανένα μεμονωμένο γονίδιο δεν έχει προς το παρόν συσχετιστεί με τον αυτισμό, αλλά πιστεύεται ότι υπάρχει πολυγονιδιακή συσχέτιση. Επιπλέον, δεν είναι ξεκάθαρο το κατά πόσο αυτή η αύξηση των αυτιστικών περιπτώσεων που παρατηρείται, αφορά μόνο το φάσμα του αυτισμού ή το σύνολο των νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Μια μελέτη σειρών, που πραγματοποιήθηκε στη Δανία το 2007, υποδεικνύει μια αυξητική τάση σε τρεις ακόμη νευροαναπτυξιακές διαταραχές παράλληλα με το φάσμα του αυτισμού χωρίς να μπορέσει να διακρίνει τις αιτίες αυτής της κοινής ανοδικής τάσης (Schendel D. 2007). Πάντως, η διευκρίνιση των αιτιολογικών παραγόντων της αυτιστικής διαταραχής είναι ζωτικής σημασίας αφού το σύνδρομο αυτό φαίνεται να παίρνει επιδημιολογικές διαστάσεις.

## 1.5 Πρόγνωση

Ο αυτισμός τείνει να βελτιώνεται, και σε λίγες περιπτώσεις να εξαλείφεται, καθώς τα παιδιά αρχίζουν να κατακτούν τη γλώσσα και να μαθαίνουν να τη χρησιμοποιούν για να επικοινωνήσουν τις ανάγκες τους και να επηρεάσουν άλλους ανθρώπους. Εάν η συμπεριφορά παρουσιάσει επιδείνωση στην εφηβεία, μπορεί να αντικατοπτρίζει τα αποτελέσματα ορμονικών αλλαγών, τη δυσκολία ανταπόκρισης σε περισσότερες συμπεριφορικές απαιτήσεις σε ένα ολοένα πιο σύνθετο κοινωνικό περιβάλλον ή, ίσως, κατάθλιψη. Μολονότι οι περισσότεροι ασθενείς με αυτισμό θα παραμείνουν εξαρτημένοι σε κάποιο βαθμό ως ενήλικες, εκείνοι που εμφανίζουν επαρκείς κοινωνικές δεξιότητες μπορεί να καταφέρουν να αναπτύξουν τρόπους αυτοτέλειας. Καθώς αυξάνει ο αριθμός αυτιστικών ατόμων με ήπια διαταραχή που ταυτοποιούνται, ενδέχεται να ανακαλύψουμε ότι το ποσοστό όσων έχουν επιτύχει ανεξαρτησία έχει υποεκτιμηθεί. Οι κοινωνικές δεξιότητες σπάνια βελτιώνονται αρκετά ώστε να επιτευχθεί επιτυχής γάμος. Ωστόσο, αρκετά άτομα με ήπιου βαθμού αυτισμό παντρεύονται και αποκτούν παιδιά<sup>2</sup>.

## 2 Η Νευρολογική Βάση του Αυτισμού

### 2.1 Προτεινόμενες θεωρίες

Αρκετές είναι οι θεωρίες που έχουν προταθεί για την ερμηνεία των πιθανά προσβεβλημένων μηχανισμών στον αυτισμό. Μια από αυτές είναι η θεωρία “ασθενούς κεντρικής συνάφειας”<sup>7</sup>. Η υπόθεση είναι ότι τα αυτιστικά άτομα αδυνατούν να επεξεργαστούν ολιστικά μια εικόνα και αντί γι’ αυτό εστιάζουν στα ξεχωριστά της μέρη. Έτσι, τα αυτιστικά παιδιά επιδεικνύουν μια αξιοσημείωτη ικανότητα στο Block Design τεστ της Wechsler Performance Scale, αφού δεν επανασυνθέτουν τη συνολική εικόνα και συνεπώς τους είναι ευκολότερο να δουν τα συστατικά της μέρη.

Μια εναλλακτική αυτής της θεωρίας αποτελεί η “θεωρία διοικητικής δυσλειτουργίας”<sup>7</sup>. Διοικητικές λειτουργίες τυπικά χρησιμοποιούνται για την επίλυση ασυνήθιστων προβλημάτων οι οποίες περιλαμβάνουν νοητικές λειτουργίες, όπως σχεδιασμός, ανάκληση μνήμης, διατήρηση και αλλαγή κατεύθυνσης προσοχής και αναχαίτιση ακατάλληλων συμπεριφορών. Οι ανεπάρκειες διοικητικής λειτουργίας θα μπορούσαν δυνητικά να εξηγήσουν τις επαναληπτικές και στέρεες συμπεριφορές του φάσματος της αυτιστικής διαταραχής, καθώς και τις ανεπάρκειες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, οι οποίες τυπικά απαιτούν ελαστική και άμεση εκτίμηση και ακολούθως, επιλογή των κατάλληλων αντιδράσεων στην πολυεπίπεδη πληροφόρηση.

Τέλος, η πιο δημοφιλής υπόθεση για την κοινωνική αντίληψη στον αυτισμό είναι η “θεωρία του μυαλού”<sup>7</sup>. Σύμφωνα με αυτή, τα αυτιστικά άτομα αδυνατούν να θεωρήσουν το μυαλό πέρα από μια άκρως κυριολεκτική βάση. Παραδείγματος χάριν, εάν σε ένα αυτιστικό παιδί παρουσιαστεί ένα βάζο γεμισμένο με συνδετήρες, αυτό μπορεί να οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι το βάζο κατασκευάστηκε ακριβώς για αυτό το λόγο (ως αποθηκευτικός χώρος συνδετήρων). Ενώ τα παιδιά, φυσιολογικά, μπορούν να διορθώσουν αυτές τις εσφαλμένες αντιλήψεις μέχρι να φτάσουν την ηλικία των τεσσάρων ετών, τα αυτιστικά παιδιά δεν ξεπερνούν, συνήθως, αυτό το στάδιο πριν η γλωσσική νοητική τους ηλικία αγγίξει τα οκτώ. Μέσω αυτής εξηγούνται επίσης οι αναφορές αυτιστικών ατόμων που περιγράφουν μια αδυναμία κατανόησης των άλλων ανθρώπων. Αυτό συμβαίνει λόγω της αδυναμίας τους να αποκωδικοποιήσουν την έκφραση του προσώπου, την αλλαγή στον τόνο της φωνής, τη χρήση μεταφορικής χρήσης της γλώσσας, και

γενικότερα να αντιληφθούν ότι πίσω από όλα αυτά οι άνθρωποι έχουν σκέψεις και συναισθήματα και δε μιλούν μόνο με “γεγονότα” (κυριολεκτικά, λογικά).

## 2.2 Νευροπαθολογικά ευρήματα

Είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη εκτεταμένης βιβλιογραφίας, που περιγράφει μια μεγάλη ποικιλία νευρικών ανωμαλιών στον αυτισμό. Ωστόσο, ακόμη δεν έχει αναπτυχθεί κάποιο βιολογικό διαγνωστικό τεστ. Μέχρι σήμερα, οι επίσημες *αυτοψίες* αυτιστικών εγκεφάλων δεν ξεπερνούν κατά πολύ τις 30 και δεν έχουν αποκαλύψει κάποια κοινά αποδεκτή διαφορά μεταξύ αυτιστικών και μη αυτιστικών εγκεφάλων. Κάποιες *νευροπαθοφυσιολογικές εξετάσεις* έχουν επισημάνει πιθανές ανωμαλίες στο εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα και τις επιχείλιες δομές- περιλαμβανομένων του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής, τους διαφραγματικούς πυρήνες και τους θηλοειδείς πυρήνες. Τρεις διαφορετικές ερευνητικές ομάδες επισημάναν ανωμαλίες στην παρεγκεφαλίδα. Συγκεκριμένα, μαρτυρούν μικρή ποσότητα κυττάρων Purkinje και κοκκιωδών κυττάρων στον φλοιό της παρεγκεφαλίδας και μικρότερα του φυσιολογικού, πιο “σφιχτά” πακεταρισμένα, κύτταρα σε μερικούς πυρήνες της αλλά και σε εγκεφαλικά κέντρα (περιλαμβανομένης της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου), υποδηλώνοντας προγεννητική ανώμαλη σύνθεση (Mundy P. et al. 1993). Η απώλεια κυττάρων Purkinje συναντάται συχνά σε διαταραχές με κρίσεις, οπότε θα ήταν σημαντικό να καθοριστεί το εάν αυτά τα κύτταρα μειώνονται σε αυτιστικά άτομα με σχετικό ιστορικό. Σε μεγάλη κλίμακα οι μελετημένοι εγκέφαλοι τείνουν να είναι μεγαλύτεροι<sup>2</sup>. Ωστόσο, η πλειονότητα των νευροπαθολογικών ερευνών δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει διαφορές από τους φυσιολογικούς εγκεφάλους<sup>7</sup>.

Η *απεικόνιση ρουτίνας του εγκεφάλου* δεν είναι αποκαλυπτική για τον πρωτογενή αυτισμό. Τα *ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα* (EEGs) είναι χρήσιμα όταν αποκαλύπτουν επιληπτική δραστηριότητα, ενώ η *απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού* (μαγνητική τομογραφία) ανίχνευσε αντιφατικές αλλαγές στον αυτιστικό εγκέφαλο<sup>8</sup>. *Τεχνικές απεικόνισης της λειτουργικότητας του εγκεφάλου*, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η τομογραφία μονής εκπομπής φωτονίων (SPECT) και η απεικόνιση λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI) με τη χρήση οργάνων δεύτερης γενιάς, έχουν επιτύχει ιδιαίτερα βελτιωμένη ανάλυση και φιλτράρισμα πληροφοριών. Και οι τρεις αυτές τεχνικές επιτρέπουν ακριβείς μετρήσεις του μεταβολισμού της γλυκόζης στο φλοιό του εγκεφάλου και/ ή της αιματικής ροής. Οι μετρήσεις μπορούν να

πραγματοποιηθούν σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά τη διάρκεια εκτέλεσης ειδικών αισθητηριακών, κινητικών ή σχετικών με την αντίληψη “εργασιών”.

Δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες ανίχνευσαν ανωμαλίες στην αιματική ροή στους κροταφικούς λοβούς αυτιστικών παιδιών. Επιπλέον, έρευνες ενεργοποίησης έχουν αποκαλύψει ανώμαλο μοτίβο ενεργοποίησης του φλοιού του εγκεφάλου. Η πρώτη καλά σχεδιασμένη έρευνα λειτουργικότητας του εγκεφάλου δημοσιεύθηκε το 1995 από τους *Zilbovicius et al.*, οι οποίοι απεικόνισαν τμηματική φλοιώδη αιματική ροή σε 5 παιδιά με πρωτοπαθή αυτισμό (τα παιδιά αυτά δεν παρουσίαζαν επιληψία ή άλλες νευρολογικές επιπλοκές) αρχικά στην ηλικία των 2-4 ετών και στη συνέχεια μετά από τρία χρόνια<sup>9</sup>. Ανακάλυψαν, λοιπόν, ότι η διάχυση στους μετωπιαίους λοβούς στην πρώτη εξέταση ταίριαζε με το αντίστοιχο πρότυπο διάχυσης φυσιολογικών παιδιών πολύ νεότερης ηλικίας και συμπέραναν πως αυτά τα παιδιά παρουσίαζαν καθυστερημένη ωρίμανση του μεταβολισμού μετωπιαίου λοβού. Το 2000, χρησιμοποιώντας την PET απεικόνιση, οι ίδιοι ερευνητές ανίχνευσαν σημαντική κροταφική υποδιάχυση σε 21 αυτιστικά παιδιά και 10 παιδιά της ομάδας ελέγχου. Προσεκτική ανάλυση των δεδομένων επιβεβαίωσε ότι 16 από τα 21 αυτιστικά παιδιά (77%) παρουσίαζαν μειωμένη διάχυση συγκριτικά με τα παιδιά της ομάδας ελέγχου. Στη συνέχεια εφάρμοσαν την ίδια μέθοδο σε 12 αυτιστικά παιδιά ακόμη επιβεβαίωσαν το αρχικό εύρημα<sup>7</sup>. Την ίδια χρονιά οι *Ohnishi et al* δημοσίευσαν μια SPECT έρευνα, με δείγμα 23 αυτιστικά παιδιά και 26 παιδιά στην ομάδα ελέγχου, η οποία ανίχνευσε σημαντική υποδιάχυση στην μετωπο-κροταφική περιοχή<sup>10</sup>.

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα αυτιστικά παιδιά, που δεν παρουσιάζουν άλλη βασική νευρολογική διαταραχή, εμφανίζουν αφύσικα χαμηλή αιματική ροή στον κροταφικό φλοιό<sup>7,9,10</sup>. Νευρολογικά, η δυσλειτουργία σε αυτές τις περιοχές θα μπορούσε να εξηγήσει σχεδόν όλα τα συμπτώματα (αισθητήρια, συναισθηματικά και γνωστικά) τα οποία παρατηρούνται στον πρωτογενή αυτισμό. Οι κροταφικά συσχετιζόμενες περιοχές είναι στενά συνδεδεμένες με τους μετωπικούς και πλευρικούς λοβούς, καθώς και με το κέντρο αισθημάτων και τα σχετιζόμενα συστήματα αισθήσεων. Ο κροταφικός λοβός πιστεύεται ότι είναι κεντρικός στην επεξεργασία πολυάριθμων περιβαλλοντικών σημάτων, καθώς και για την περαιτέρω μετατροπή αυτών σε δομημένα πρότυπα νευρικής λειτουργίας που δίνουν νόημα στον κόσμο γύρω μας. Έμμεση επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων έρχεται από παρατηρήσεις μεμονωμένων ατόμων με παθολογία κροταφικού λοβού (επιληψία, εγκεφαλίτιδα απλού έρπητα) τα οποία μερικές φορές εκδηλώνουν αυτιστική συμπεριφορά. Σε παιδιά με βρεφικούς σπασμούς, η υποδιάχυση κροταφικού λοβού σχετίζεται στενά με μελλοντικό κίνδυνο αυτιστικών συμπτωμάτων<sup>7</sup>.

### 2.2.1 Φλοιώδης ενεργοποίηση στον αυτιστικό εγκέφαλο

Οι έρευνες ενεργοποίησης μετρούν τοπικές αλλαγές της φλοιώδους αιματικής ροής ή της αιματικής οξυγόνωσης, αντικαταποπτρίζοντας τη μεταβολή της συναπτικής δραστηριότητας σαν αντίδραση στην αισθητηριακή, γνωσιακή ή κινητική διέγερση. Οι PET, SPECT και fMRI μελέτες ενεργοποίησης υποδεικνύουν ότι τα αυτιστικά άτομα ενεργοποιούν διαφορετικές εγκεφαλικές περιοχές από τα άτομα της ομάδας ελέγχου, υποδηλώνοντας ότι έχουν διαφορετικές διαμορφώσεις εγκεφαλικού κυκλώματος<sup>11</sup>. Οι *Garreau et al.* διενέργησαν την πρώτη τέτοιου είδους SPECT μελέτη και βρήκαν ότι σε απάντηση σε ακουστικά ερεθίσματα, τα αυτιστικά παιδιά ενεργοποίησαν τον δεξιό οπίσθιο συνδετικό φλοιό, ενώ η ομάδα ελέγχου τον αριστερό. Οι *Muller et al* ανέφεραν παρόμοια ευρήματα σε ενήλικες άνδρες με αυτισμό.

Μια PET μελέτη ακουστικής ενεργοποίησης διενεργήθηκε σε αυτιστικούς ενήλικες κατά τη διάρκεια παθητικής ακρόασης σε ακουστικά ερεθίσματα. Τα αυτιστικά άτομα εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη ενεργοποίηση του δεξιού οπίσθιου κροταφικού λοβού. Εφαρμόζοντας το ίδιο ακουστικό μοντέλο σε παιδιά, οι *Boddaert et al.* ανίχνευσαν σημαντικά χαμηλότερη ενεργοποίηση του αριστερού κροταφικού λοβού. Καθ' ολοκληρία τα ευρήματα ενεργοποίησης υποδηλώνουν ότι ο αυτισμός σχετίζεται με ασυνήθιστη ενεργοποίηση του αριστερού κροταφικού λοβού. Από τη στιγμή που αυτή είναι η περιοχή που θεωρείται ότι χειρίζεται την οργάνωση του εγκεφάλου για τη γλώσσα, τα λειτουργικά ευρήματα είναι σύμφωνα με την γλωσσική ανεπάρκεια των αυτιστικών ατόμων και ανεπαρκή συμπεριφορική ανταπόκριση στις λέξεις<sup>11</sup>.

Οι *Boddaert* και *Zilbovicius* επιπλέον περιέγραψαν και άλλους τύπους μελετών ενεργοποίησης με αυτιστικά παιδιά και ενήλικες<sup>11</sup>. Όλες οι PET έρευνες είναι σύμφωνες με την αποδιοργανωμένη εγκατάσταση νευρικών κυκλωμάτων. Οι *Baron-Cohen et al.* έλεγξαν την κοινωνική νοημοσύνη (θεωρία του μυαλού) αυτιστικών ενηλικών<sup>12</sup>. Τους παρουσίασαν 2 ομάδες εικόνων: (1) φωτογραφίες ματιών, από τις οποίες τα άτομα του δείγματος θα έπρεπε να μαντέψουν εάν πρόκειται για άνδρα ή γυναίκα και (2) φωτογραφίες ανθρώπων, των οποίων τη νοητική κατάσταση θα έπρεπε να περιγράψουν τα άτομα του δείγματος. Τα μη αυτιστικά άτομα της ομάδας ελέγχου ενεργοποίησαν και τις μετωπο- κροταφικές νεοφλοιώδεις περιοχές και τις μη νεοφλοιώδεις περιοχές, περιλαμβανομένης της αμυγδαλής, του ιππόκαμπου και το ραβδωτό σώμα. Τα αυτιστικά άτομα ενεργοποίησαν τον μετωπικό νεοφλοιό λιγότερο εκτεταμένα και δεν κατάφεραν να ενεργοποιήσουν την αμυγδαλή. Σε άλλες μελέτες, αυτιστικά άτομα απέτυχαν να ενεργοποιήσουν μια φλοιώδη περιοχή του προσώπου όταν επιχειρούσαν εκφράσεις του

προσώπου. Η αμυγδαλή και η παρεγκεφαλίδα δεν ήταν ενεργοποιημένες κατά τη διάρκεια επεξεργασίας συναισθηματικών εκφράσεων του προσώπου.

Συμπερασματικά, το υψηλότερο επίπεδο τεχνικής στην απεικόνιση εγκεφάλου κατέδειξε ότι τα αυτιστικά άτομα εκδηλώνουν ασυνήθιστη λειτουργία κροταφικού λοβού. Δυσλειτουργικές συνδέσεις μεταξύ αυτών των περιοχών και: (1) των μετωπο- περιφερικών ζωνών θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις γνωστικές ανωμαλίες, (2) του εγκεφαλικού κέντρου αισθημάτων, τις συναισθηματικές ανωμαλίες και (3) τις ακουστικές περιοχές, τις ανωμαλίες αισθητήριας αντίληψης. Η απεικόνιση λειτουργικότητας ανίχνευσε ασυνήθιστα πρότυπα ενεργοποίησης, επαρκή ώστε να υποδεικνύουν εκτεταμένη αποδιοργάνωση των φλοιωδών δικτύων στον αυτιστικό εγκέφαλο.

### **2.2.2 Υποδιάχυση στον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων**

Σύμφωνα με τα παραπάνω, παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν ελαττωματική ή ανεπαρκή κυκλοφορία στο ΚΝΣ, καθώς και επακόλουθη υποξία. Στα ελαττώματα περιλαμβάνεται βασική υποδιάχυση και μειωμένη διάχυση σε απάντηση διέγερσης, η οποία υπό κανονικές συνθήκες αυξάνει τη διάχυση<sup>7,13</sup>. Σε πολλές έρευνες, οι προσβεβλημένες από υποδιάχυση περιοχές φαίνεται να συσχετίζονται με περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για λειτουργίες που παρουσιάζουν ανωμαλίες στον αυτισμό. Για παράδειγμα, συγκεκριμένες περιοχές του ακουστικού πόρου που σχετίζονται με την αναγνώριση προσώπου, την κοινωνική αλληλεπίδραση και την κατανόηση της γλώσσας, έχει αποδειχθεί ότι υποδιαχέονται σε αυτιστικά, αλλά όχι σε παιδιά της ομάδας ελέγχου.

Το ερώτημα είναι εάν πρόκειται για αίτιο ή αποτέλεσμα της διαταραχής του αυτισμού. Αν η ισχαιμία ακουστικού πόρου δεν είναι αιτιολογική, αλλά μόνο ένα σύμπτωμα μια υποκείμενης διαδικασίας, τότε η στοχοποίηση αυτής της παθολογίας μπορεί να μην είναι παραγωγική από θεραπευτικής άποψης. Ωστόσο, είναι αποδεδειγμένο ότι ο βαθμός της υποδιάχυσης και της επακόλουθης υποξίας σχετίζεται με τη σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων. Παραδείγματος χάριν, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της υποξίας και του δείκτη νοημοσύνης. Υποστηρίζοντας μια αιτιολογική επίδραση της υποδιάχυσης στην ανάπτυξη του αυτισμού, οι *Bachavelier et al.* έκαναν ανασκόπηση πολλών πειραματικών αναφορών σε πρωτεύοντα θηλαστικά και άλλων ερευνών σε ζώα, στα οποία η βλάβη που προκαλούσε υποδιάχυση σε περιοχές του ακουστικού πόρου συσχετίστηκε με την απαρχή διαταραχών παρόμοιων του αυτισμού. Είναι επίσης γνωστό ότι εξαγωγή ή βλάβη της



αμυγδαλής του εγκεφάλου, του ιππόκαμπου ή άλλων δομών επιφέρει, είτε μόνιμα είτε προσωρινά, χαρακτηριστικά που ομοιάζουν με αυτά του αυτισμού, όπως ανέκφραστο πρόσωπο, μικρή επαφή με τα μάτια και κινητικά στερεότυπα. Κλινικά, βλάβη στον ακουστικό πόρο από ιό ή άλλη αιτία, έχει εμπλακεί στην εκδήλωση αυτισμού τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά<sup>13</sup>.

Στοιχεία υποδηλώνουν ότι η υποδιάχυση και η επακόλουθη υποξία συνδέονται στενά με τον αυτισμό, ωστόσο το αμέσως επόμενο σημαντικό ερώτημα είναι το εάν η αναστροφή της υποξίας μπορεί να επηρεάσει θετικά τον αυτισμό. Στον αυτισμό, η σχετιζόμενη υποξία δεν είναι κατά κύριο λόγο αποπτωτική ή νεκρωτική των ακουστικών νευρώνων αλλά σχετιζόμενη με τροποποιημένη λειτουργία. Η υποδιάχυση μπορεί να συμβάλει σε εμφάνιση ελαττωμάτων όχι μόνο με την πρόκληση υποξίας, αλλά επίσης επιτρέποντας τη συσσώρευση μη φυσιολογικών μεταβολιτών ή νευροδιαβιβαστών. Αυτός αποτελεί και έναν από τους λόγους για τους οποίους η τοξικότητα από εστέρες (ή τα άλατα) γλουταμινικού οξέος ενδέχεται να εμπλέκεται στον αυτισμό. Συμπερασματικά, η αύξηση της διάχυσης μέσω διέγερσης της αγγειογένεσης, αναμένεται να επιτρέψει την εκκαθάριση των μεταβολιτών και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας. Αν και δεν είναι ακόμη πλήρως καθορισμένο, ο κυτταρικός θάνατος μπορεί επίσης να συντελείται σε αρκετά συστατικά του ΚΝΣ των αυτιστικών παιδιών. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι πιθανό η νευρική ανάπλαση να μπορεί να διεγερθεί μέσω της εισόδου νευρωνικών προγονικών κυττάρων στην κυτταρικό κύκλο και την επακόλουθη διαφοροποίηση. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία νευρικής ανάπλασης σε περιοχές που προσβάλλονται από εγκεφαλικό επεισόδιο, και σε νευρική βλάβη- σαν αποτέλεσμα λαθών στο μεταβολισμό που υπάρχουν εκ γενετής. Θεωρητικά, είναι κατανοητό ότι η ανατροπή της υποξίας μπορεί να οδηγήσει σε μηχανισμούς αυτό-επιδιόρθωσης. Τέτοιος νευρικός πολλαπλασιασμός παρατηρείται μετά από επαναδιάχυση σε πολυάριθμα ζώα με εγκεφαλική ισχαιμία<sup>13</sup>. Η ιδέα αύξησης του οξυγόνου στον αυτιστικό εγκέφαλο μέσω ποικίλων μέσων, όπως με υπερβαρική ιατρική, έχει αρχίσει πλέον να μελετάται στις ΗΠΑ. Ωστόσο, η χρήση της κυτταρικής θεραπείας για τη διέγερση της αγγειογένεσης δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη θεραπεία του αυτισμού.

Κατευθυνόμενη εν μέρει από εμπειρικές νευροφαρμακολογικές μελέτες, η νευροχημική έρευνα για τον αυτισμό έχει επικεντρωθεί στους νευροδιαβιβαστές και τους νευρορυθμιστές (neuromodulators): αρχικά στο σύστημα ντοπαμίνης, στη συνέχεια στα συστήματα ενδογενών οπιοειδών και οκυτοκίνης, και στην σύγχρονη έρευνα στη σεροτονίνη, εξαιτίας της αναγνώρισης μιας σύνδεσης μεταξύ αυτισμού και συναισθηματικών διαταραχών, αλλά και της ανακάλυψης κάποιων ευνοϊκών συμπεριφορικών επιδράσεων των σεροτονινεργικών φαρμάκων.

### 3 Αιτιολογικοί Παράγοντες Αυτισμού

Η αιτιολογία του αυτισμού παραμένει άγνωστη και θεωρείται βέβαιο ότι είναι πολυπαραγοντική. Προς το παρόν, δεν έχει ανιχνευθεί η γενετική ή νευροβιολογική βάση για καθένα από τα συμπτώματα του αυτισμού. Έχει πολλές καθορισμένες βιολογικές αιτίες εμφάνισης, καμιά από αυτές όμως αποκλειστική. Μερικοί προγεννητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την εσωουρηθρική ιλαρά (intrauterine rubella), την οξώδη σκλήρωση, διαταραχές όπως το σύνδρομο Cornelia de Lange, το εύθραυστο X (Fragile X), το σύνδρομο Angelman, αλλά και το σύνδρομο Down σε κάποιες περιπτώσεις, καθώς και εγκεφαλικές ανωμαλίες όπως η υδροκεφαλία. Αντίθετα, οι περιγεννητικές δυσκολίες έχουν μικρή αιτιολογική σημασία στον αυτισμό. Ενώ, συνθήκες μετά τη γέννα που αναφέρονται συχνά, και σχετίζονται με τον αυτισμό, είναι η φαινυλκετονουρία που δεν έχει αντιμετωπιστεί, οι βρεφικοί σπασμοί, εγκεφαλίτιδα οφειλόμενη σε ερπητοϊό, και πολύ σπάνια εστιακή εγκεφαλική βλάβη, όπως νεόπλασμα ή άλλη σπάνια ασθένεια ή σύνδρομο. Οι εκτιμήσεις σχετικά με το βαθμό συμμετοχής όλων αυτών των αιτιών στο σύνολο των αυτιστικών περιπτώσεων ποικίλουν από 10 έως και 30%<sup>2</sup>.

Στοιχεία για τον πρωτεύοντα ρόλο των γονιδίων προέρχονται από μελέτες διδύμων, όπου αναφέρεται ότι στα μονοζυγωτικά δίδυμα υπάρχει 60% συμφωνία στην εμφάνιση αυτισμού (AD) και 92% για το φάσμα αυτιστικής διαταραχής (ASD). Τα ποσοστά αυτά στα διζυγωτικά δίδυμα είναι 0% και 10%, αντίστοιχα (Angley M. et al. 2007). Έρευνες σύνδεσης (Linkage studies) έχουν αναγνωρίσει περιοχές σε αρκετά χρωμοσώματα που είναι πιθανό να περιέχουν γονίδια που συνδέονται με τον αυτισμό (καθώς και με ολόκληρο το φάσμα του αυτισμού), μολονότι δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη περιοχή για την οποία να υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνών ότι σχετίζεται ισχυρά με τον αυτισμό. Παρομοίως, δεν υπάρχει γενική συμφωνία για κάποια από τις ανωμαλίες σε υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με την πρόιμη ανάπτυξη του εγκεφάλου ή με τη δράση νευροδιαβιβαστών. Όλα αυτά αντικατοπτρίζουν την ετερογένεια του συνδρόμου. Είναι πιθανό ότι η γενετική προδιάθεση δεν αποτελεί επαρκή παράγοντα για την εμφάνιση των συμπτωμάτων του αυτισμού, αλλά απαιτείται η παρουσία ενός ή περισσότερων περιβαλλοντικών παραγόντων.

Στοιχεία ότι τα γονίδια αποτελούν σημαντική αλλά όχι αποκλειστική αιτία του πρωτογενή αυτισμού, περιλαμβάνουν ποσοστό κινδύνου επανεμφάνισης του συνδρόμου σε οικογένειες με ένα αυτιστικό παιδί (στον αμφιθαλή αδελφό ή αδελφή) ίσο με 3-8% και κληρονομικότητας ίσο με 90%<sup>2</sup>. Επιπλέον, μια έντονη συμφωνία στην εμφάνιση του συνδρόμου αλλά με διαφορετικά

επίπεδα φαινοτυπικού βαθμού σοβαρότητας, υποδηλώνει ότι η έκφραση ενός ή περισσότερων γονιδίων αλληλεπιδρά με μη γενετικούς παράγοντες. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνονται εμβόλια, περιβαλλοντικοί ρύποι, καθώς και η έκθεση της μητέρας σε τερατογόνα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πολυάριθμες βιοχημικές ανωμαλίες θεωρείται ότι εμφανίζονται στον αυτισμό, μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται: εξασθενημένη σουλφοξείδωση (sulfoxification) και σουλφωση (sulfation), που οδηγούν σε μειωμένη ηπατική ικανότητα αποτοξίνωσης, ανισορροπίας χαλκού-ψευδαργύρου, οξειδωτικό στρες και αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου που μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα εξωρφινών.

Έχει προταθεί επίσης, ότι η προσβολή του νευρικού συστήματος στον αυτισμό οφείλεται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Με βάση αυτές τις απόψεις, τα συμπτώματα της διαταραχής μπορεί να οφείλονται σε ανοσοανεπάρκεια, αυτοανοσοποίηση ή μη φυσιολογική ανοσοαπάντηση σε μολύνσεις. Υπάρχουν πολλές θεωρίες που συνδέουν τον αυτισμό με την ανοσοποίηση, ωστόσο δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμήρια που να αποδεικνύουν την αιτιότητα.

### 3.1 Γονιδιακή Συσχέτιση Αυτισμού

Ο αυτισμός δεν αποτελεί ασθένεια, αλλά ένα σύνδρομο με πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες, γενετικούς και μη. Με εξαίρεση το σύνδρομο Rett- το οποίο στα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα, αποδίδεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της μέθυλο- CpG-δεσμεύουσας πρωτεΐνης 2 (MeCP2)- οι υπόλοιποι τύποι PDD (κλασσικός αυτισμός, σύνδρομο Asperger, αποσυνθετική διαταραχή και PDD μη προσδιοριζόμενη αλλιώς) δεν συνδέονται με κάποια συγκεκριμένη γενετική, ή μη, αιτία. Ανασκόπηση 2 εξειδικευμένων εγχειριδίων για τον αυτισμό και επιστημονικών δημοσιεύσεων μεταξύ των ετών 1961 και 2003, παρέχει πειστικά στοιχεία που ανάγουν πολλαπλούς αλληλεπιδρώντες γενετικούς παράγοντες ως σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντες του αυτισμού<sup>14</sup>, πιθανά όχι σαν εγγενές λάθος αλλά ως ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα<sup>7</sup>.

Ένα μικρό ποσοστό αυτιστικών ατόμων εμφανίζει ταυτόχρονα και κάποια γνωστή γενετική διαταραχή, όπως η οζώδης σκλήρυνση [Smalley 1998], το σύνδρομο Angelman [Steffenburg et al. 1996], η νευροϊνωμάτωση (ή νόσος του Hecklinghausen) και χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως το σύνδρομο εύθραυστου X [Reiss and Freund 1990] . Συνολικά, τα διαγνώσιμα ιατρικά προβλήματα, οι κυτταρογενετικές ασθένειες και τα μονο-γονιδιακά ελαττώματα (όπως η οζώδης

σκλήρυνση και το σύνδρομο εύθραυστου X) ενοχοποιούνται για λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων αυτισμού. Το 25% των περιπτώσεων εύθραυστου X, επιδεικνύει συμπτώματα που προσομοιάζουν με αυτά του αυτισμού, παρόλα αυτά είναι ξεκάθαρο ότι δεν παρουσιάζουν αυτισμό. Άλλες X- διασυνδεδεμένες γονιδιακές μεταλλάξεις (όπως η περίπτωση της MeCP2 στο σύνδρομο Rett) μπορεί να εμπλέκονται σε υποσύνολα της αυτιστικής διαταραχής.

Ωστόσο, το υπόλοιπο 90% των αυτιστικών περιπτώσεων δεν παρουσιάζει κάποια από τις προαναφερθείσες διαταραχές. Πιστεύεται ότι ο 'ιδιοπαθής' αυτισμός σχετίζεται με συγκεκριμένα γονίδια και εμφανίζει κληρονομικότητα. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν επιπολασμό του ASD της τάξης του 3-6/1000, με τετραπλάσια συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Αυτή η ασυμμετρία παραμένει ανεξήγητη. Η μεταφορά από άνδρα σε άνδρα σε έναν αριθμό οικογενειών αποκλείει τη X-διασύνδεση (X lineage) ως τον επικρατή τρόπο κληρονομικότητας. Το ποσοστό επανεμφάνισης σε αμφιθαλή αδέρφια αυτιστικών παιδιών είναι 2-8%, πολύ υψηλότερο (50-100φορές) από το ποσοστό εμφάνισης του αυτισμού στο γενικό πληθυσμό αλλά πιο χαμηλό από το αντίστοιχο ποσοστό για μονογονιδιακές ασθένειες. Τα στοιχεία αυτά συμφωνούν με την ύπαρξη πολλαπλών (πιθανά μεταξύ 3 και 20) γονιδίων σχετιζόμενων με τον αυτισμό<sup>14</sup>. Η ύπαρξη υψηλού ποσοστού, πολυγονιδιακά καθοριζόμενης, κληρονομικότητας προκύπτει και από έρευνες διδύμων, όπου η συμφωνία για τον κλασσικό αυτισμό στα μονοζυγωτικά δίδυμα φτάνει το 60% ενώ στα διζυγωτικά το 0%. Η υψηλότερη αυτή συμφωνία που εμφανίζουν τα μονοζυγωτικά δίδυμα ανάγει την κληρονομικότητα ως τον επικρατή αιτιολογικό παράγοντα.

Επανεκτίμηση ενός ευρύτερου αυτιστικού φαινοτύπου που περιελάμβανε διαταραχές κοινωνικότητας και επικοινωνίας αύξησε σημαντικά τη συμφωνία από 60% σε 92% στα μονοζυγωτικά δίδυμα και από 0% σε 10% στα διζυγωτικά. Αυτό υποδηλώνει ότι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών γονιδίων προκαλούν "ιδιοπαθή" αυτισμό αλλά και ότι επιγεννητικοί παράγοντες και έκθεση σε περιβαλλοντικούς τροποποιητές μπορεί να συνηγορούν σε ποικίλες εκφράσεις των αυτιστικά σχετιζόμενων κληρονομούμενων χαρακτηριστικών. Η ταυτότητα και ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται παραμένουν άγνωστα. Η ευρεία φαινοτυπική ποικιλότητα του ASD πιθανά αντικατοπτρίζει την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδίων και την ύπαρξη ξεχωριστών γονιδίων και γονιδιακών συνδυασμών μεταξύ των αυτιστικών ατόμων. Μέσω των λίγων περιπτώσεων που έχουν μελετηθεί, φαίνεται ότι οι γενετικές διαφοροποιήσεις που ενοχοποιούνται πιθανά διαφέρουν ανάλογα με την εθνικότητα<sup>14</sup>.

Το θετικό είναι ότι η χαρτογράφηση σύνθετων διαταραχών, όπως ο αυτισμός, εξελίσσεται ταχύτατα. Μελέτες διασύνδεσης (linkage), συσχέτισης (association) και κυτταρογενετικές (cytogenetic) έχουν διενεργηθεί (Πίνακας 5), και πολυάριθμα υποψήφια γονίδια έχει προταθεί βάσει του λειτουργικού τους ρόλου, της θέσης τους σε χρωμοσωμικές περιοχές και θετικών

**Πίνακας 5. Βασικές προσεγγίσεις αναγνώρισης γενετικών τύπων (χρωμοσωμικών περιοχών που πιθανά περιλαμβάνουν σχετικά γονίδια)<sup>119</sup>**

**I. Εξέταση ολόκληρου του γονιδιώματος, για εύρεση σύνδεσης μεταξύ αυτισμού και γενετικών σημειωτών (markers), τους που μοιράζονται τα άτομα οικογενειών με περισσότερα του ενός αυτιστικά μέλη**

Υπάρχει μεγάλος αριθμός γενετικών σημειωτών που, από μελέτες συσχέτισης, φαίνεται να εμφανίζονται συχνότερα στο πληθυσμό που παρουσιάζει αυτισμό, ωστόσο με αβέβαιη προς το παρόν λειτουργική σημασία. Δεδομένα από εξέταση ολόκληρου του γονιδιώματος σε οικογένειες με  $\geq 1$  αυτιστικά μέλη, υποδεικνύουν αλληλεπιδράσεις τουλάχιστον μεταξύ 10 γονιδίων στην αιτιολογία του αυτισμού (π.χ. περιοχή που θεωρείται ότι σχετίζεται με το λόγο & τη γλώσσα, στον 7q31- q33 γενετικό τόπο, φαίνεται να συνδέεται πιο στενά με τον αυτισμό).

**II. Κυτταρογενετικές μελέτες που μπορεί να κατευθύνουν μελέτες μοριακής δομής με το να καταλήγουν σε σχετικές, κληρονομημένες ή de novo χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα αυτιστικά παιδιά και τις οικογένειες τους.**

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στον 15q11- q13 γενετικό τόπο αρκετά συχνός σε ανθρώπους με αυτισμό, και ένας “φαινότυπος του χρωμοσώματος 15” περιγράφηκε σε άτομα με αναπαραγωγές πανομοιότυπου χρωμοσώματος 15. Μεταξύ άλλων, στα υποψήφια γονίδια περιέχονται τα *FOXP2*, *RAY1/ST7*, *IMMP2L*, και *RELN* στον γενετικό τόπο 7q22- q33 και η υπομονάδα του υποδοχέα *GABAA* και τα *UBE3A* γονίδια στο 15q11- q13.

**III. Αξιολόγηση των υποψήφιων γονιδίων (που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την εγκεφαλική ανάπτυξη) σε αυτές τις σημαντικά διασυνδεδεμένες περιοχές ή, εναλλακτικά, αξιολόγηση της συσχέτισης των υποψήφιων γονιδίων που έχουν επιλεγεί εκ των προτέρων, λόγω της υποθετικής τους συμμετοχής στην παθολογία του αυτισμού.**

Παραλλαγές αλληλόμορφων του γονιδίου του μεταφορέα σεροτονίνης (*5-HTT*) στον 17q11-q12 γενετικό τόπο είναι συχνότερες στα αυτιστικά άτομα σε σχέση με τα μη. Επιπρόσθετα, έρευνες σε ζώα εμπλέκουν τον υποδοχέα οκυτοκίνης στον 3p25- p26 γενετικό τόπο.

συσχετίσεων με τη διαταραχή [Korvatska et al. 2002]. Η επαναληψιμότητα αυτών των ευρημάτων ωστόσο δεν είναι εφικτή [Wassink et al. 2004], πιθανά λόγω της πολυγονιδιακής αιτιολογίας, της ετερογένειας του φαινοτύπου και, αναγνωρίζοντας την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, της ποικιλίας μεταξύ των πληθυσμών ως προς το βαθμό έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ένας επιγενετικός μηχανισμός σχετιζόμενος με το σύνδρομο Rett είναι επίσης πιθανός [Samaco et al. 2005]. Η πιθανή γενετική βάση της εξακριβωμένης αναλογίας 4αυτιστικοί άνδρες:1αυτιστική γυναίκα [Stone et al. 2004] αποτελεί ελπιδοφόρο στόχο μελέτης<sup>6</sup>.

Παιδιά με δυσμορφίες, σύμφυτες ανωμαλίες, νοητική καθυστέρηση ή μέλη οικογενειών με αναπτυξιακές διαταραχές αποτελούν τα άτομα που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν περισσότερο από εκτεταμένη ιατρική εξέταση και γενετική συμβουλευτική. Η απόδοση της εξέτασης είναι πολύ μικρότερη σε παιδιά με φυσιολογική εμφάνιση και IQ, με περιορισμένες κοινωνικές και γλωσσικές ανεπάρκειες. Μέχρις ότου αναγνωρισθούν τα γονίδια που εμπλέκονται στον αυτισμό και κατανοηθούν οι λειτουργίες τους, η προγεννητική διάγνωση θα είναι δυνατή μόνο για τις σπάνιες περιπτώσεις που αποδίδονται σε μονο-γονιδιακά ελαττώματα ή σε εμφανείς χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Γονείς αυτιστικών παιδιών, που επιθυμούν να αποκτήσουν και άλλα παιδιά, πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο στατιστικό κίνδυνο.

Η έκταση στην οποία οι γενετικοί παράγοντες αυξάνουν την ευαισθησία σε περιβαλλοντικές επιδράσεις και ο βαθμός ευπάθειας στην περίπτωση απουσίας περιβαλλοντικών παραγόντων αποτελούν αναπάντητο ερώτημα. Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ενδέχεται να οδηγεί σε αυτιστική συμπεριφορά κυρίως άτομα με γενετική προδιάθεση. Η κατανόηση των βιολογικών και συμπεριφορικών μηχανισμών με τους οποίους τα γονίδια αυτά επιδρούν είναι το κομμάτι που επιδεικνύει μεγαλύτερη δυσκολία, ενώ η επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής λειτουργίας αποτελεί το ουσιώδες τμήμα για την κατανόηση του μηχανισμού. Τέλος, η μόνη πηγή πληροφόρησης για την αναγνώριση και μελέτη των υπεύθυνων για τον αυτισμό γονιδίων είναι τα αυτιστικά άτομα, ενώ η έρευνα σε οικογένειες με πολλά αυτιστικά μέλη αποτελεί το κλειδί για την αποκάλυψη των αιτιών και της παθογένεσης της διαταραχής.

### **3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες που Ενοχοποιούνται στον Αυτισμό**

Πρόσφατα, η ισχυρή γενετική επιρροή στον αυτισμό τέθηκε υπό αμφισβήτηση, όταν αξιολογήθηκε μια βάση δεδομένων από πληροφορίες προερχόμενες από μεγάλο δείγμα

οικογενειών με τουλάχιστον 2 αυτιστικά αμφιθαλή παιδιά. Μία αξιοσημείωτα μεγάλη αναλογία διδύμων παρατηρήθηκε. Για παράδειγμα, προέκυψε δεκαπλάσια συχνότητα μονοζυγωτικών διδύμων συγκριτικά με τις υψηλότερες πληθυσμιακές συχνότητες που θα ήταν αναμενόμενες. Για το λόγο αυτό, πολλές έρευνες προτείνουν ότι τα δίδυμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού (παράγοντας κινδύνου), ενώ οι *Greenberg et al* πρότειναν ότι οι πρώιμες εκτιμήσεις σχετικά με το ρόλο των γονιδίων στον αυτισμό (οι οποίες στηρίχτηκαν εν μέρει στα δεδομένα διδύμων) μπορεί να υπερτονίστηκαν. Για παράδειγμα, οι περιβαλλοντικές συνθήκες στη μήτρα- όπως ο ανταγωνισμός για τα θρεπτικά συστατικά- ενδεχομένως να αποτελεί μεγαλύτερη επιρροή. Συνεπώς, ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία του αυτισμού ενδεχομένως να έχει υποεκτιμηθεί<sup>16</sup>. Εφόσον το ένα τρίτο των παιδιών με αυτισμό φαίνεται να εμφανίζει παλινδρόμηση σε ηλικία 2 ετών (με προηγούμενα φαινόμενη φυσιολογική ανάπτυξη), γονείς και επαγγελματίες υγείας προτείνουν μια συσχέτιση των αυτιστικών συμπτωμάτων με κάποια χρονολογικά σχετιζόμενα “περιβαλλοντικά συμβάντα”. Ενώ, λόγω της παρατηρούμενης αύξησης του επιπολασμού του ASD τα τελευταία 15 χρόνια [Barbarese et al., 2005], έχουν προταθεί συσχετίσεις με την συστηματικά μεταβλημένη έκθεση σε κάποιους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μεταξύ των πιθανά εμπλεκόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων έχουν προταθεί περιγεννητικές και προγεννητικές μολύνσεις από ιούς και βακτήρια, και έκθεση σε τοξικά και τερατογόνα<sup>6</sup>. Αρκετές είναι οι ενδείξεις ενός πρώιμου τραυματισμού του εγκεφαλικού κορμού στον αυτισμό<sup>15</sup>. Μικρές δομικές ανωμαλίες του αυτιού ανευρίσκονται στο 45% των αυτιστικών παιδιών και οδηγούν στο συμπέρασμα μιας πιθανής προσβολής κατά τη διάρκεια του τελευταίου μέρους του πρώτου μήνα της κυοφορίας.

Η θαλιδομίδη που χρησιμοποιείτο στην Ευρώπη για την αντιμετώπιση της “πρωινής ναυτίας” κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, κατέληξε σε ένα σημαντικό αριθμό αυτιστικών παιδιών εάν λαμβανόταν κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου της κυοφορίας [Rodier and Hyman 1998]. Συγκεκριμένα, το 30% των παιδιών που εκτέθηκαν σε θαλιδομίδη κατά τη διάρκεια κλεισίματος του νευρικού σωλήνα (περίοδος 20- 24 μέρων, μετά τη σύλληψη) οδήγησε σε ανάπτυξη αυτισμού, πιθανά πρωτογενώς σχετιζόμενη με βλάβη του εγκεφαλικού στελέχους. Τέτοιες περιπτώσεις συνήθως επιδεικνύουν ανωμαλίες στο αυτί, περιλαμβανομένης της απώλειας ακοής και το σύνδρομο Moebius (παράλυση προσώπου και αδυναμία οπτικής απαγωγής)<sup>7,16</sup>.

Το βαλπροϊκό νάτριο (**Valproate**), ένας από τους ασφαλέστερους αντιεπιληπτικούς παράγοντες, είναι μια ένωση που όταν προσλαμβάνεται κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, μπορεί να καταλήξει σε αυτισμό [Christianson et al. 1994; Rodier et al. 1997; Williams et al. 2001] . Σε πρόσφατη

έρευνα, το 8.9% ατόμων που εκτέθηκαν μέσω της μητέρας τους σε βαλπροϊκό νάτριο διαγνώσθηκαν μεταγενέστερα με αυτιστική διαταραχή ή σύνδρομο Asperger<sup>17</sup>. Οι δυνητικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή, χρίζουν σημαντικής προσοχής από τις επιληπτικές γυναίκες που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδιά.

Το Misoprostal, φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον τερματισμό εγκυμοσύνης σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο (προσταγλανδίνη που χρησιμοποιείται επίσης, για την πρόληψη ελκών του στομάχου σε ορισμένους ασθενείς), σε μωρά που τελικά καταφέρνουν να γεννηθούν καταλήγει σε μια ιατρογενώς προκαλούμενη κρανιακή νευρική (VI και VII) παράλυση. Σχετίζεται δε, με επακόλουθη διάγνωση αυτισμού στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων<sup>17</sup>. Οι επιπτώσεις του είναι ισοδύναμες, σε φύση και έκταση, με εκείνες που παρατηρούνται στο γενετικό τύπο του συνδρόμου Moebius. Και στις δύο περιπτώσεις, υπάρχει αξιόλογη συσχέτιση των νευρολογικών χαρακτηριστικών με την αυτιστική διαταραχή.

Οι *Chess et al.* το 1978 δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης σειρών με δείγμα 250 παιδιά που είχαν εκ γενετής ερυθρά. Σύμφωνα με τους ερευνητές το 7% των παιδιών αυτών διαγνώσθηκαν αργότερα με αυτισμό. Μια ελεγχόμενη μελέτη (case-control) κάνοντας χρήση μητρικών αναφορών και ιατρικών αρχείων ασθενείας τους κατά την εγκυμοσύνη, έδειξαν σχετικό κίνδυνο (εμφάνισης αυτισμού στο παιδί) 4,1 για γρίπη και 3,3 για ερυθρά [Deykin and MacMahon 1979]. Επίσης, έχει αναφερθεί ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων αυτισμού μετά από μητρική μόλυνση από τον κυτταρομεγαλοϊό [Markowitz 1983; Stubbs et al. 1984], από ιλαρά ή μαγουλάδες [Deykin and MacMahon 1979] ή από έρπη [Ritvo et al. 1990]<sup>6</sup>.

Μια ουσία που έχει αποτελέσει εντατικό πεδίο ελέγχου και έχει προκαλέσει έντονες διαφωνίες είναι η **θυμεροσάλη** (thimerosal ή thiomersal,  $C_9H_9HgNaO_2S$ )- μια οργανική ένωση του υδράργυρου που περιέχει 50% αιθυλικό υδράργυρο. Πρόκειται για ένα συντηρητικό που περιεχόταν παλαιότερα σε κάποια εμβόλια πολλαπλών δόσεων, για να σταθεροποιεί τον νεκρό ιό. Έχει αναφέρεται ότι η έκθεση σε υδράργυρο μετατοπίζει την παραγωγή κυτοκινών από τα τύπου 1 T-βοηθητικά κύτταρα (μακροφάγα) στα τύπου 2 (B-λεμφοκύτταρα), μετατόπιση που μπορεί να μειώσει την δράση των T-λεμφοκυττάρων και των φυσικών φονέων (natural killer cell). Μερικά γένη ποντικών έχουν αποκτήσει γενετική ευπάθεια στις επιδράσεις του υδράργυρου [Hornig et al., 2004]. Τα εμβόλια με ζωντανούς ιούς, όπως το τριπλό εμβόλιο ιλαράς-μαγουλάδων-ερυθράς (measles-mumps-rubella, MMR), δεν περιέχουν θυμεροσάλη. Αν και η ασφάλεια του MMR δεν έχει επίσης, αποδειχθεί<sup>6</sup>.



Η ουσία αυτή δεν περιέχεται πλέον στα παιδικά εμβόλια, με εξαίρεση το εμβόλιο της γρίπης και το DT (διφθέρας-τετάνου). Αρκετές έρευνες έχουν μελετήσει τη σχέση μεταξύ εμβολίων που περιέχουν θυμεροσάλη και ASD. Το 2003 οι *Madsen et al.* εξέτασαν το ποσοστό εμφάνισης αυτισμού στη Δανία πριν και μετά την απόσυρση [1992] των παιδικών εμβολίων με θυμεροσάλη. Η συχνότητα διάγνωσης του αυτισμού αυξήθηκε πριν την απόσυρση των εμβολίων και η αύξηση αυτή συνεχίστηκε και μετά την απόσυρση. Οι *Verstraeten et al.* [2004] χρησιμοποίησαν την Vaccine Safety Datalink για να ελέγξουν την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε θυμεροσάλη- βάσει του αριθμού εμβολιασμών και του σωματικού βάρους- και αναπτυξιακών ανικανοτητών. Ωστόσο δεν ανιχνεύθηκε κάποια σύμφωνη συσχέτιση. Οι *Geier and Geier* [2002] δημοσίευσαν μια ανάλυση της βάσης δεδομένων του Συστήματος Αναφοράς Παρενεργειών των Εμβολίων [Vaccine Adverse Events Reporting System], η οποία πρότεινε ένα αυξημένο ποσοστό αναφερόμενης καθυστέρησης ομιλίας, νοητικής καθυστέρησης και αυτισμού μετά από εμβόλιο με περιεχόμενη θυμεροσάλη. Όμως αυτού του είδους η έρευνα δεν καθορίζει αιτιότητα. Η ανασκόπηση του Ινστιτούτου Ιατρικής το 2001 [Stratton et al., 2001] δεν κατάφερε να επικυρώσει κάποια σχέση μεταξύ θυμεροσάλης και αυτισμού με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Το σίγουρο είναι πως υπάρχει γενετική ποικιλία στην ικανότητα αποτοξίνωσης υδραργύρου, όπως αποδείχθηκε από δεδομένα διαφορετικών γενών ποντικών [Hornig et al., 2004]<sup>6</sup>.

### **3.3 Η Ανοσοποίηση ως Αιτιολογικός Παράγοντας του Αυτισμού**

#### **3.3.1 Στοιχεία Προσβολής Νεύρο-ανοσοποιητικού στον Αυτισμό**

Η θεμελιώδης αλληλεπίδραση μεταξύ νευρικού συστήματος και ανοσοποιητικού συστήματος δεν έχει κατανοηθεί. Φυσικά κάθε όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος νευρώνεται και η αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ νευρικών και ανοσοποιητικών συστηματικών κυττάρων έχει καταδειχθεί σε πολλά φυσιολογικά συστήματα. Στον αυτισμό, αρκετές ανοσοποιητικές ανωμαλίες έχουν ανιχνευθεί και στα περιφερικά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αν και η ιστολογική εξέταση εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων δεν αποδεικνύει, τυπικά, πρόωμη μόλυνση, χρόνια φλεγμονή ή αυτοάνοσες διαταραχές<sup>18</sup>, έχουν ανιχνευθεί αντισώματα προσανατολιζόμενα εναντίον των ενδοθηλιακών κυττάρων, των νευρονημάτιων και της πρωτεΐνης μυελίνης σε παιδιά με αυτισμό<sup>18,19,20</sup>.

Η μόλυνση από ιό, ή η απάντηση του ανοσοποιητικού σε ιική μόλυνση, έχει προταθεί ότι καταλήγει σε παραγωγή αντισωμάτων για τους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, όπως της σεροτονίνης. Τα στοιχεία ερευνών αναφορικά με την πιθανότητα ανοσοαπάντησης στις περιοχές δέσμευσης της σεροτονίνης είναι διφορούμενα<sup>21,22</sup>. Προγεννητικές εκθέσεις σε ιούς οι οποίες θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου μέσω ανοσοποιητικών μηχανισμών, έχουν επίσης προταθεί. Προγεννητική και νεογνική έκθεση σε νέους ιούς που δεν οδηγούν σε φλεγμονώδη απόκριση, και ανοσοαπάντηση της μητέρας σε ιική μόλυνση μήτρας, έχει καταδειχθεί ότι τροποποιεί την ανάπτυξη του εγκεφάλου σε δείγμα ποντικών με επακόλουθες συμπεριφορές σχετιζόμενες με την κοινωνική αλληλεπίδραση.

### 3.3.2 Στοιχεία Γενικής Ανοσοποιητικής ή Αυτοάνοσης Δυσλειτουργίας στον Αυτισμό

Αναφορές αυξημένης συχνότητας μέσης ωτίτιδας, αλλεργιών και γαστρεντερικών προβλημάτων, οδήγησαν στην υπόθεση θεμελιωδών ανοσοποιητικών δυσλειτουργιών. Ωστόσο, οι *Fombonne et al* δεν ανίχνευσαν αυξημένο ποσοστό μολύνσεων του αυτιού σε παιδιά με PDD στη Βρετανία. Πολλές οικογένειες αναφέρουν τροφικές δυσανοχές και αλλεργίες, μολαταύτα δεν έχει καθορισθεί με χρήση πρότυπων τεστ και ορισμών εάν τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα πραγματικών αλλεργικών απαντήσεων (*Fombonne E. et al. 2001*). Αντισώματα σε πρωτεΐνη του γάλατος (καζεΐνη) έχουν ανιχνευθεί σε μερικά αυτιστικά παιδιά (*Vojdani A. et al. 2002*). Οικογένειες αυτιστικών παιδιών αναφέρουν αυξημένο ποσοστό μελών της οικογένειας με αυτοάνοσες διαταραχές (*Sweeten TL. et al. 2003*). Το ίδιο υποστηρίζουν και οι *Comi et al*, σύμφωνα με την έρευνα των οποίων, το 46% των οικογενειών αυτιστικών παιδιών είχε δύο ή περισσότερα μέλη με αυτοάνοσες διαταραχές, ενώ οι *Micali et al* δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν μια συσχέτιση του αυτισμού με αυτοάνοσες διαταραχές μελών της οικογένειας<sup>23</sup>. Η ορθότητα των γονικών αναφορών και η συσχέτιση των ανοσοποιητικών διαταραχών με την εμφάνιση αυτισμού στα παιδιά τους απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Μέχρι τώρα, δεν έχει προκύψει σταθερό προφίλ εργαστηριακών μετρήσεων στην περιφερική ανοσοποιητική λειτουργία στον αυτισμό. Δημοσιευμένα στοιχεία περιλαμβάνουν μειωμένη κυτταροτοξικότητα των φυσικών φονικών κυττάρων, ελαττωμένα επίπεδα Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου-α (TNF-α), χαμηλότερα επίπεδα μακροφάγων (Th1) με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα ιντερλευκίνης 2 (IL2), ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και μειωμένη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων (natural killer cell), και τέλος τροποποίηση της αναλογίας CD4:CD8 (αντιγόνα διαφοροποίησης)<sup>23</sup>. Η CD4 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη στην επιφάνεια των T-

λεμφοκυττάρων που δρα ως συν-υποδοχέας του υποδοχέα των T-λεμφοκυττάρων (TCR) και ενισχύει το σήμα που παράγεται αυτόν<sup>24</sup>. Η CD8 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που δρα ως συν-υποδοχέας του TCR και εκφράζεται στην επιφάνεια διαφορετικών T-λεμφοκυττάρων (κυτταροτοξικά και κύτταρα φονιάδες) σε σχέση με την CD4. Η CD8 κρατά τον TCR και το αντιγόνο δεσμευμένα σφιχτά κατά τη διάρκεια της ειδικής ανοσοενεργοποίησης<sup>25</sup>. Τροποποιημένη ανοσοποιητική λειτουργία ενδεχομένως να βλάπτει την ανοσοαπάντηση σε ιική προσβολή.

Έχει, ακόμη, προταθεί ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να αλλάζει την ανοσοποιητική λειτουργία. Αυτή η υπόθεση περιλαμβάνει τον προσανατολισμό της ανοσοαπάντησης εναντίον ενός εμβολίου με διασταυρούμενη επίδραση σε αντιγόνα του ίδιου του ξενιστή, απόκριση του ξενιστή σε ένα εμβόλιο που θα μπορούσε να οδηγήσει σε παραγωγή κυτοκινών και επακόλουθη αυτοάνοση αντίδραση, και τέλος, συστατικά ενός εμβολίου τα οποία θα μπορούσαν να έχουν απευθείας τοξική δράση στο ανοσοποιητικό ή το νευρικό σύστημα. Όσο αναφορά αυτή την υπόθεση, το συντηρητικό θυμεροσάλη (οργανική σύνθεση του υδράργυρου που περιέχει 50% αιθυλικό υδράργυρο) που περιεχόταν παλαιότερα σε κάποια εμβόλια πολλαπλών δόσεων, έχει υποβληθεί σε λεπτομερή εξέταση.

### **3.3.3 Ενεργοποίηση Νευρογλοίας σε Αυτιστικά Άτομα**

Τα νευρογλοιακά κύτταρα (ή αλλιώς νευρογλοία) διακρίνονται στα ευμεγέθη αστροκύτταρα (αστρογλοία) και ολιγοδενδροκύτταρα τα οποία είναι εξωδερμικής προέλευσης, στα μικρογλοιακά κύτταρα του Hortega (μικρογλοία) τα οποία προέρχονται από το έξω βλαστικό δέρμα και στα επενδυματικά κύτταρα τα οποία επαλείφουν το κοιλιακό σύστημα και τον υδραγωγό του Sylvius. Πρόκειται για μη-νευρωνικά κύτταρα που επιτελούν τέσσερις βασικές λειτουργίες: (1) περιβάλλουν και στηρίζουν τους νευρώνες, (2) παρέχουν θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στους νευρώνες, (3) διαχωρίζουν τους νευρώνες και (4) καταστρέφουν παθογόνα και απομακρύνουν τους νεκρούς νευρώνες. Επίσης, διατηρούν την ομοιόσταση, σχηματίζουν τη μυελίνη και συμμετέχουν στη μεταφορά του νευρικού σήματος. Τα νευρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου, σε αντίθεση με τους νευρώνες, διατηρούν την δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου<sup>27</sup>.

Τα μικρογλοιακά κύτταρα του Hortega αποτελούν μαζί με τα μακροφάγα του αίματος, τον φαγοκυτταρικό πληθυσμό του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα ενεργοποιημένα αστροκύτταρα που σχετίζονται με τις γεροντικές πλάκες, μπορούν να διαχωρίζουν τους

νευρώνες από τις γεροντικές πλάκες και να παράγουν κυτοκίνες και αυξητικό παράγοντα παρόμοια με αυτά που παράγονται από τη μικρογλοία. Η ενεργοποιημένη νευρογλοία ως απάντηση μιας ιστικής βλάβης συνεπεία μιας λοίμωξης ή φλεγμονής, φαγοκυτταρώνει τα φλεγμονώδη στοιχεία και τα νευρωνικά κατάλοιπα και εκκρίνει πρωτεάσες και κυτταροτοξικά προϊόντα τα οποία οδηγούν στο νευρωνικό θάνατο και κατά συνέπεια στη δημιουργία εκφυλιστικών νοσημάτων<sup>26</sup>.

Η μικρογλοία όταν ενεργοποιείται διαρκώς μπορεί (μαζί με τα αστροκύτταρα) να καταστρέψει τους γειτονικούς νευρώνες με την απελευθέρωση ισχυρά τοξικών παραγόντων όπως τα ενεργά ενδιάμεσα παράγωγα οξυγόνου, το νιτρικό οξύ, κυτοκίνες φλεγμονής, πρωτεολυτικά ένζυμα, παράγοντες συμπληρώματος ή ενεργά αμινοξέα. Αν και στον TNFα αποδίδονται νευροπροστατευτικές ιδιότητες, περιγράφεται κυρίως ως ένας εν δυνάμει καταστρεπτικός παράγοντας, εφόσον έχει περιγραφεί ως μεσολαβητής της παραγωγής τοξικών ελευθέρων ριζών στα κύτταρα της νευρογλοίας και ως επιβοηθητικός παράγοντας στη διαδικασία καταστροφής των νευρώνων. Οι κυτοκίνες, ειδικά η παραγωγή IL-1 και IL-1β από τα νευρογλοιακά κύτταρα, μπορούν να επιτείνουν την έκφραση της APP (amyloid precursor protein) από τους νευρώνες και το ενδοθήλιο, κάτι που με τη σειρά του επιτείνει την παραγωγή της IL-1 από τα νευρογλοιακά κύτταρα, μετατρέποντάς τα σε υπερενεργά με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή πλακών και ανάρμοστες ανοσολογικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της μικρογλοίωσης<sup>26</sup>.

Τα αστροκύτταρα περιβάλλουν αρκετά τμήματα του ενδοθηλίου του φλοιού και παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της διάχυσης [Filosa et al; Takano et al 2006] και τη λειτουργία του αιματικού φραγμού του εγκεφάλου [Kim et al 2006]. Τα αστροκύτταρα είναι ικανά να διαμεσολαβούν αρκετές ανοσοποιητικές/ φλεγμονώδεις δράσεις. Η έκφραση αρκετών toll like υποδοχέων (TLR) στα αστροκύτταρα τα προικίζει με την ικανότητα να αναγνωρίζουν όχι μόνο σήματα βακτηρίων και ιών, αλλά και σήματα ενδογενών “κινδύνων”, όπως οι πρωτεΐνες θερμικού σοκ, τα υποβαθμισμένα προϊόντα θρόμβωσης της γλοβουλίνης και το ελεύθερο DNA [Konat et al 2006]. Φυσιολογικά, τα αστροκύτταρα παίζουν ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο απέναντι στη μόλυνση, στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο παράγοντας TNF-a, η IL-1beta, και η IL-6 [Mount et al. 2007]. Μέσω της έκκρισης ποικίλων χημοκινών, όπως των CXCL10, CCL2 και BAFF, τα αστροκύτταρα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη μορφοποίηση προσαρμοσμένων ανοσοαπαντήσεων στο ΚΝΣ [Sardar and Reynolds 1995]. Αυτά τα κύτταρα έχουν ικανότητες παρουσία αντιγόνων και έχει καταδειχθεί ότι ενεργοποιούν αποκρίσεις των T και B κυττάρων έναντι ενδογενών και εξωγενών αντιγόνων [Brown et al. 1991; Cohly and Panja 2005]. Αν και

παίζουν βασικό ρόλο ενάντια στην μόλυνση του ΚΝΣ, έχουν επιπλέον τη δυνατότητα να προκαλέσουν βλάβη στον ξενιστή όταν αυτός δρα με έναν ανώμαλο τρόπο. Παραδείγματος χάριν, ποικίλες νευρολογικές ασθένειες (π.χ. πολλαπλή σκλήρυνση, εγκεφαλικό επεισόδιο) σχετίζονται με υπερπαραγωγή αστροκυττάρων από φλεγμονώδεις παράγοντες, η οποία επιφέρει νευρική δυσλειτουργία ή και θάνατο<sup>13</sup>.

Οι *Vargas et al.* (2005) συνέκριναν δείγματα εγκεφαλικού ιστού (αυτοψίες) από 11 αυτιστικά παιδιά με δείγματα από 7 παιδιά χωρίς νευρολογικό πρόβλημα, τα οποία και ήταν αντιστοιχισμένα ως προς την ηλικία<sup>28</sup>. Καταδείχθηκε μια νευρο-φλεγμονώδης διαδικασία στον εγκεφαλικό φλοιό, τη λευκή ουσία, και την παρεγκεφαλίδα των αυτιστικών παιδιών, μέσω ανοσοιστοχημείας αλλά και μορφολογίας. Οι ανοσοκυτταροχημικές εξετάσεις έδειξαν αξιοσημείωτη ενεργοποίηση μικρογλοίας και αστρογλοίας, ενώ το προφίλ των παρατηρούμενων κυτοκινών υπέδειξε ότι παράγονταν από τη νευρογλοία (Σχήμα 1). Μεταξύ των κυτοκινών που παρατηρήθηκαν, πιο διαδεδομένες ήταν η χυμοκίνη MCP-1 (macrophage chemoattractant protein, γνωστή επίσης και ως CCL2) καθώς και ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου-α (TNF-α), που επηρεάζουν πολυάριθμες νευρωνικές λειτουργίες. Εξέταση δειγμάτων εγκεφαλονωτιαίου υγρού από εν ζώη αυτιστικά άτομα, χωρίς σύγκριση με ομάδα ελέγχου, ομοίως επέδειξε ένα μοναδικό προ-φλεγμονώδες προφίλ κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένης μιας αξιοσημείωτης αύξησης της MCP-1. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι ενδογενείς νευροανοσοποιητικές αντιδράσεις παίζουν ένα παθολογικό ρόλο σε έναν αδιευκρίνιστο πληθυσμό αυτιστικών ατόμων. Οι ίδιοι δηλώνουν ότι μελλοντικές θεραπείες ενδεχομένως περιλαμβάνουν ρύθμιση των νευρογλοιακών αποκρίσεων στον εγκέφαλο.

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επιβεβαιώνονται από τη μελέτη των *Laurence and Fatemi* (2005)<sup>29</sup>, η οποία κατέδειξε για πρώτη φορά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της νευρογλοιακής ινώδους όξινης πρωτεΐνης (glial fibrillary acidic protein, GFAP) στο μετωπικό, πλευρικό και παρεγκεφαλιδικό φλοιό αυτιστικών εγκεφάλων. Η GFAP αποτελεί μια πρωτεΐνη που συναντάται στα αστροκύτταρα και βοηθάει στη διατήρηση της μηχανικής τους ενέργειας, καθώς και του σχήματος των κυττάρων αυτών. Εμπλέκεται επίσης, σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική επικοινωνία και η λειτουργικότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η GFAP έχει αναφερθεί ότι αυξάνεται δραματικά σε απάντηση σε οξεία μόλυνση ή νευροεκφυλισμό<sup>30</sup>. Αυτή η μελέτη των *Laurence and Fatemi* επιβεβαιώνει τις αναφορές για αυξήσεις της GFAP συγκέντρωσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) [Ahlsen et al. 1993; Rosengren et al. 1992] και των αντι-GFAP αντισωμάτων στο πλάσμα αυτιστικών ατόμων [Singh

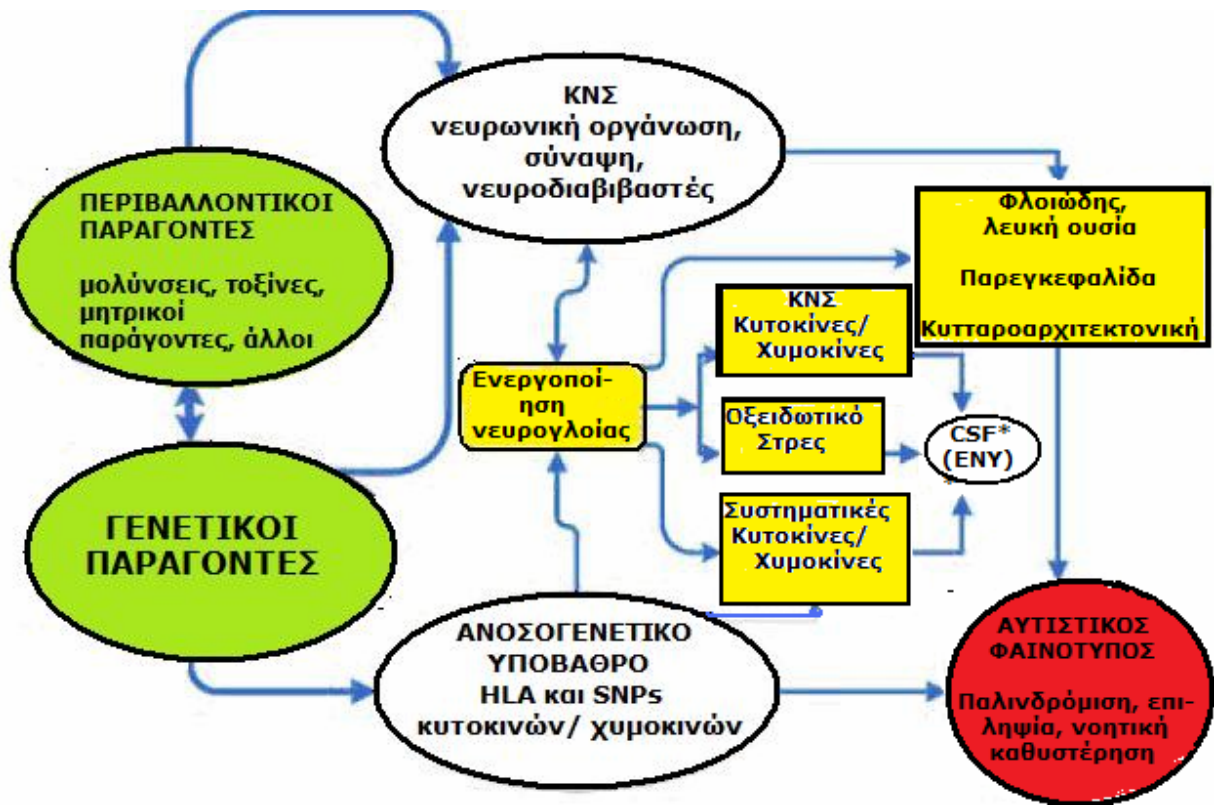
et al. 1997]. Οι αυξήσεις της GFAP που παρατηρήθηκαν υποδεικνύουν **αντιδρώσα** (reactive) αστρογλοΐωση και δηλώνουν τραυματισμό / προσβολή του εγκεφάλου.

Αυξήσεις των εγκεφαλικών επιπέδων GFAP έχει αναφερθεί ότι παρατηρούνται στο σύνδρομο Rett [Colantuoni et al. 2001] και στη νόσο Alzheimer [Delacourte 1990], καθώς και ότι εμφανίζονται μετά από ιική μόλυνση στους απογόνους των μολυσμένων μητέρων ποντικών [Fatemi et al. 2002; Fatemi et al. 2004]. Αντίθετα, μείωσης της πρωτεΐνης αυτής έχει συσχετιστεί με παθολογία σχιζοφρένειας, διπολική διαταραχή (bipolar disorder) και κατάθλιψη όταν έγινε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Μείωση της GFAP στην κλινική κατάθλιψη μπορεί να υποκινεί συναπτική δυσλειτουργία και μη φυσιολογική μετάδοση σήματος. Υπάρχει μια ξεκάθαρη διάκριση μεταξύ των επιπέδων GFAP στον αυτισμό και την κλινική κατάθλιψη, στον αυτισμό υπάρχει άνοδος των επιπέδων GFAP που δηλώνει ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ στην κατάθλιψη η πτώση της GFAP δηλώνει υπολειτουργία του ανοσοποιητικού. Μια ακόμη συσχέτιση των επιπέδων της πρωτεΐνης αυτής και του αυτισμού μπορεί να φανεί από μοντέλα ζώων με αυτισμό. Συγκεκριμένα, η προγεννητική μόλυνση ποντικών με γρίπη προκαλεί μια αυξημένη ρύθμιση του γονιδίου της GFAP στους εγκεφάλους μετά τη γέννα, κάτι που ομοιάζει με ότι παρατηρείται στον αυτισμό και μας οδηγεί στο συμπέρασμα δυνητικά κοινών μηχανισμών για τον εγκεφαλικό τραυματισμό<sup>29</sup>.

Μελλοντικές κατευθύνσεις για την έρευνα αναφορικά με το ρόλο της νευροανοσοποίησης στον αυτισμό<sup>31</sup> θα μπορούσε να δώσουν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- Οι αποκρίσεις της νευρογλοΐας και του νευροανοσοποιητικού που σχετίζονται με τον αυτισμό αποτελούν μέρος των πρωτογενών αντιδράσεων που συνηγορούν στη δυσλειτουργία του ΚΝΣ ή επακόλουθα από αντιδράσεις στη δυσλειτουργία του ΚΝΣ;
- Ποια η φύση της σχέσης των κυτοκινών και χυμοκινών με τις ανοσοποιητικές και νευροβιολογικές διαδικασίες στον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων;
- Η παθολογία της παρεγκεφαλίδας στον αυτισμό αποτελεί πρωταρχικά το αποτέλεσμα νευροανοσοποιητικών διαδικασιών ή πρωτογενών ανωμαλιών της νευρωνικής λειτουργίας;
- Το γενετικό υπόβαθρο του ανοσοποιητικού του ξενιστή επιδρά σε ανάπτυξη νευροανοσοποιητικών αντιδράσεων ή καθορίζει πρότυπα ευπάθειας στον αυτισμό;

Σχήμα 1. Υποθετικές αλληλεπιδράσεις περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την ενεργοποίηση νευρολογίας, την οργάνωση του ΚΝΣ και την παρουσία αυτισμού.



\*CSF: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

### 3.4 Βιοχημικές Ανωμαλίες στην Αιτιολογία του Αυτισμού

Οι βιοχημικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στον αυτισμό εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια και η μελέτη τους έχει διεγείρει ποικίλες υποθέσεις σχετικά με την πιθανή αιτιολογία και την υποκείμενη παθοφυσιολογία στον αυτισμό. Παρακάτω αναφέρονται οι πιο επικρατείς από αυτές και περιγράφονται οι προτεινόμενες αιτιολογικές υποθέσεις.

### 3.4.1 Εξασθενημένη σούλφωση και σουλφοξειδωση

Το σύστημα P450, το οποίο εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ, χρησιμοποιεί την σούλφωση σαν μια οδό αποτοξίνωσης από ενδογενείς και εξωγενείς ουσίες. Τα ένζυμα χρησιμοποιούν μια πηγή τροφοδοσίας θεικών για να μετατρέψουν τα φαινολικά συστατικά σε υδατοδιαλυτά θειικά άλατα για επακόλουθη απέκκριση. Το μεγαλύτερο μέρος του υποστρώματος θεικών προέρχεται από την σουλφοξειδωση του αμινοξέος κυστεΐνη. Η σούλφωση είναι σημαντική για την απέκκριση ενδογενώς παραγόμενων ουσιών, όπως τα στεροειδή, τα χολικά οξέα, και οι νευροδιαβιβαστές κατεχολαμίνων (McFadden 1996). Επίσης, ανεπαρκής σούλφωση υποσκάπτει σοβαρά την ικανότητα απέκκρισης ξένων σωμάτων από το σώμα, όπως χημικά και μολυσματικά υλικά των τροφών, φαινολικά συστατικά, κτλ<sup>7</sup>.

Η ικανότητα σούλφωσης και σουλφοξειδωσης είναι γνωστό ότι ποικίλουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων και υπόκεινται σε ισχυρή γονιδιακή ρύθμιση (Mitchell et Waring 1992). Η ικανότητα σουλφοξειδωσης (δραστικότητα ενζύμου διοξυγενάση κυστεΐνης) μπορεί να καθοριστεί προσεγγιστικά από το μεταβολισμό του φαρμάκου SCMC (S-carboxymethyl-L-cysteine) (McFadden 1996). Το 65%, περίπου, του γενικού πληθυσμού μεταβολίζει καλά το SCMC και το 32,5% περιορισμένα (Mitchell et Waring 1989). Το υπόλοιπο 2,5% δεν μεταβολίζει καθόλου το εν λόγω φάρμακο και συνεπώς, παρά τους περιορισμούς του συγκεκριμένου τεστ, φαίνεται καθαρά ότι το 2,5% του πληθυσμού έχει γονιδιακούς πολυμορφισμούς που προφανώς τους καθιστούν ανίκανους στη μετατροπή κυστεΐνης σε ανόργανα θειικά άλατα. Επομένως, η ικανότητα απέκκρισης εξωγενών και ενδογενών ουσιών υποσκάπτεται. Μεταξύ των ενδογενών αυτών ουσιών περιλαμβάνονται και οι ορμόνες προγεστερόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και οι νευροδιαβιβαστές ντοπαμίνη και επινεφρίνη. Μια εξωγενή ουσία που αποτελεί πολύ συχνή αιτία ηπατικής βλάβης είναι η παρακεταμόλη (acetaminophen)<sup>7</sup>.

Όταν η σούλφωση ανεπαρκεί ή μια μεγάλη δόση παρακεταμόλης πεφθεί, η επακόλουθη υπερφόρτωση μπορεί να μειώσει τα αποθέματα γλουταθειόνης και να καταλήξει σε ηπατική ζημιά ή κίρρωση. Η επιπρόσθετη επιβάρυνση από ενδογενείς ουσίες μπορεί να περιορίσει περαιτέρω την ηπατική ικανότητα σούλφωσης (Davies et al. 1994). Εκτός από το ήπαρ όμως, και το γαστρεντερικό σύστημα βασίζεται στη διαθεσιμότητα θεικών. Το βλεννογόνο του γαστρεντερικού πρέπει να έχει διαθέσιμα θειικά για να διενεργήσει την πρώτη ουδετεροποίηση των δυνητικά τοξικών βακτηριακών προϊόντων ζύμωσης και των φαινολικών της τροφής. Ο



βλεννογόνος πιθανά προσλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος των θεικών του από το αίμα, διαμέσου του οποίου τα επίπεδα θεικών ρυθμίζονται ομοιοστατικά από τα νεφρά (Levy G. 1986).

Υπάρχουν τρεις μέθοδοι ελέγχου για ανωμαλίες του μεταβολισμού θεικών. Η ανεπαρκής σουφοξείδωση (από το τεστ SCMC), η ανεπαρκής σούλφωση (από το τεστ παρακεταμόλης) και ένα αυξημένο ποσοστό κυστεΐνης:θειικά στο αίμα. Αυτές οι ανωμαλίες πλέον συναντώνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και στις νευρολογικές διαταραχές: Alzheimer, Parkinson, ασθένεια κινητικού νευρώνα και στον αυτισμό. Και οι τρεις προαναφερθείσες διαταραχές που επιβεβαιώνουν ανωμαλίες στο μεταβολισμό θεικών έχουν αναφερθεί σε αυτιστικά παιδιά (Waring et al. 1993). Οι Alberti, Waring και συνάδελφοί τους διενέργησαν μια πιλοτική μελέτη με την οποία μέτρησαν την εκκαθάριση παρακεταμόλης σε 20 παιδιά διαγνωσμένα με κλασικό αυτισμό και χαμηλή λειτουργικότητα, έναντι 20 παιδιών ελέγχου αντιστοιχισμένα για ηλικία (Alberti A. 1999)<sup>32</sup>. Τα 18 από τα 20 παιδιά με αυτισμό παρουσίαζαν ανεπάρκεια, ενώ από την ομάδα ελέγχου μόνο το 1 από τα 20 ( $p < 0,00002$ ). Σε άλλα 40 παιδιά που δεν συγκρίθηκαν άμεσα, τα 37 από τα 40 επέδειξαν παρόμοιο βαθμό ανεπαρκούς σούλφωσης. Συνολικά, από τα 60 αυτιστικά που μελετήθηκαν τα 55 είχαν σημαντική ανεπάρκεια σούλφωσης. Οι ερευνητές πρότειναν ότι τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να εξηγούν το γεγονός ότι πολλά αυτιστικά παιδιά ερεθίζονται από συγκεκριμένα τρόφιμα (όπως μπανάνες, σοκολάτα, τυρί, κ.α.) με σχετικά υψηλά μοτίβα φαινολικών αμίνων, όπως οι ντοπαμίνη, τυραμίνη και σεροτονίνη. Επιπρόσθετη υποστήριξη αυτής της εξήγησης ήρθε από τους *Waring et al.* όταν βρήκαν ότι η δραστηριότητα της φαινυλοσουλφοτρανσφεράσης (PST), του ενζύμου που καταλύει την σούλφωση της παρακεταμόλης, ήταν αφύσικα χαμηλή (όπως μετρήθηκε στα αιμοπετάλια) σε αυτιστικά παιδιά<sup>32</sup>. Αυτό το εύρημα αποτέλεσε μια πιο άμεση απόδειξη ότι μιας συστηματικής ανικανότητας των αυτιστικών ατόμων να αποτοξινώσουν ενδογενείς και εξωγενείς φαινόλες και αμίνες μέσω σούλφωσης (Waring 1997).

Αυτές οι συστηματικές αδυναμίες σούλφωσης στον αυτιστικό πληθυσμό απειλούν την σταθερότητα των συστημάτων κατεχολαμινικών νευροδιαβιβαστών, την ακεραιότητα του εντερικού τοιχώματος και αυξάνουν την ευπάθεια σε υπερφόρτωση από μολυσματικά ξένα σώματα ή ουσίες προερχόμενες από την τροφή. Σε αυτό το σενάριο, ένα συστατικό τόσο ευρέως διαδεδομένο όσο το pyrethrin (κοινό συστατικό των μικροβιοκτόνων) θα μπορούσε να γίνει νευροτοξικό, και πολλά κοινά φαρμακευτικά σκευάσματα θα μπορούσαν να μετατραπούν από ωφέλιμα σε επικίνδυνα. Ενδογενώς παραγόμενες στεροειδείς ορμόνες θα μπορούσαν να δημιουργήσουν μεταβολικές ανισορροπίες με δυνητικές μακροπρόθεσμες βλάβες. Το άδειασμα

της ενδογενούς πηγής θεικών θα μπορούσε να περιορίσει τη βιοσύνθεση απαραίτητων ουσιών, όπως τα χολικά οξέα (για την πέψη) ή των γλυκοζαμινογλυκάνων (για τις αρθρώσεις και τους συνδετικούς ιστούς). Τα αποθέματα ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης θα μπορούσαν να αυτοοξειδωθούν σε μόρια ελευθέρων ριζών με μεγάλη πιθανότητα να βλάψουν το νευρικό σύστημα.

Η κυστεΐνη αποτελεί ένα διεγερτικό αμινοξύ. Σε αυτό το τμήμα του πληθυσμού που δεν μπορεί να την μετατρέψει εύκολα σε θειικά, μπορεί να υπάρξει σοβαρή πιθανότητα να δράσει συνεργιστικά με εξωγενείς διεγερτικές τοξίνες, όπως διεγερτικά συστατικά τροφίμων ή εντομοκτόνα με νευρολογική τοξικότητα, και τα οποία είναι συναντώνται πολύ συχνά στο περιβάλλον.

Η αυξανόμενη έρευνα σχετικά με την πολλαπλή ευαισθησία σε χημικά, την ελκώδη κολίτιδα και καθυστερημένη έκφραση ευαισθησίας σε τρόφιμα χωρίς IgE, υποδεικνύει ότι η ανεπαρκής σούλφωση των πεπτόμενων φαινολικών μπορεί να συνδέεται αιτιολογικά με την δυσανεξία σε τρόφιμα και ξένα σώματα (McFadden 1996, Waring 1993, Waring 1997).

### **3.4.2 Ανισορροπία Χαλκού- Ψευδαργύρου**

Το υγιές σώμα φέρει μια ομάδα πρωτεϊνών που σχηματίζουν φυσικά δαχτυλίδια μεταλλικών ιόντων, και έτσι ουδετεροποιούν τον ψευδάργυρο, το χαλκό και άλλα ενεργά οξειδοαναγωγικά μέταλλα (Deneke 2000). Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάζονται μεταλοθειονίνες (MTs), εξαιτίας της μεγάλης μεταλλο-δεσμευτικής τους ικανότητας που οφείλεται στις πολλές σουλφυδρυλικές ομάδες (-SH) που περιέχουν. Η σύνθεση τους ρυθμίζεται σε γονιδιακό επίπεδο, επιτρέποντας κάποια προσαρμογή στο σύστημα σε αυξημένες απαιτήσεις. Συνιστούν την βασική προστασία του σώματος έναντι τοξικών μετάλλων (Hg, Pb, Cb) και εκθέσεων σε βαρέα μέταλλα. Ξεχωριστές μεταλλοθειονίνες φυλούν τον εγκέφαλο και τον γαστρεντερικό σωλήνα από τη συσσώρευση βαρέων μετάλλων<sup>32</sup>.

Είναι πιθανό βλάβη των πρωτεϊνών αυτών να καταλήξει σε ανισορροπίες βαρέων μετάλλων. Ο William Walsh (2002), εξέτασε 503 άτομα διαγνωσμένα με ASD (318 με αυτισμό, 23 με σύνδρομο Asperger και 162 με αυτιστικά χαρακτηριστικά)<sup>32</sup>. Βρήκε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό χαλκού:ψευδαργύρου στην ομάδα του δείγματος, όταν αυτό συγκρίθηκε με το ποσοστό της ομάδας ελέγχου, η οποία ήταν αντιστοιχισμένη για ηλικία και φύλο ( $p < 0,0001$ ). Ο ψευδάργυρος ενεργεί σε σχέση με το χαλκό- για παράδειγμα όταν τα επίπεδα του ψευδαργύρου πέφτουν, τα επίπεδα του χαλκού συνήθως ανεβαίνουν. Οι *Bradstreet et Kartzinel* υποστήριξαν

ότι έλλειψη ψευδαργύρου παρουσιάζει το 90% των περιπτώσεων ASD και περίσσεια χαλκού παρουσιάζει επίσης το 90% των περιπτώσεων ASD. Ο Walsh ισχυρίστηκε ότι το 85% των περιπτώσεων αυτισμού παρουσίαζε ανισορροπία χαλκού ψευδαργύρου και ότι αυτή οδηγεί σε συναισθηματική αστάθεια, αδυναμία συγκέντρωσης και υπερδραστηριότητα, ανισορροπίες νευροδιαβιβαστών και βλάβη της λειτουργίας τόσο του ιππόκαμπου όσο και της αμυγδαλής. Ένα μικρότερο δείγμα 22 υποκειμένων επέδειξε 100% συμφωνία με αφύσικα υψηλά επίπεδα, μη ουδετεροποιημένου χαλκού (μη δεσμευμένος στις φεροξυδάσες- πρωτεΐνες μεταφοράς του χαλκού στο αίμα).

Επίσης υποστήριξε ότι ανεβασμένα επίπεδα τοξικών μετάλλων παρατηρούνται στο 92% των περιπτώσεων αυτισμού, δυσαπορρόφηση στο 85%, μειωμένη μεθυλίωση στο 45%, αυξημένη μεθυλίωση στο 15% και διαταραχή πυρολικών στο 20% (Walsh W. 2002). Ανέλυσε σε βάθος έναν αριθμό πιθανών διαβρωτικών συνεπειών στην εντερική λειτουργία, την ανοσοποίηση και την εγκεφαλική λειτουργία οφειλόμενων σε ένα επιβαρυνμένο ή διαφορετικά ανεπαρκές MT σύστημα (π.χ. οι MT φαίνεται να αναμειγνύονται στη ρύθμιση της ανάπτυξης των εγκεφαλικών νευρικών κυττάρων και στην γαστρεντερική παραγωγή ενζύμων που πέπτουν την καζεΐνη και τη γλουτένη). Τέλος, δημιούργησε διαθέσιμα πρωτόκολλα που στοχεύουν την αποκατάσταση του συστημάτων μεταλλοθειονίνων αλλά και της ολιστικής διαχείρισης του αυτισμού (Mitchell et Waring 1992). Τα ευρήματα του Walsh επιβεβαιώνουν τις συστάσεις του Adams (Stokstad E. 2001) και άλλων για αποκλεισμό του χαλκού από τα συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων.

### **3.4.3 Ανωμαλίες στο Μεταβολισμό**

Η έρευνα αναφορικά με τη μεταβολική βάση του αυτισμού έχει κατά κάποιο τρόπο υποεκτιμηθεί συγκρινόμενη με την ευρεία κλίμακα προσεγγίσεων σχετικά με το γονιδίωμα και το σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζονται από αυτό. Ένα ολοκληρωμένο μεταβολικό προφίλ αντικατοπτρίζει την αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών, περιβαλλοντικών και ενδογενών παραγόντων. Επιπλέον, η εκτίμηση μιας ολόκληρης μεταβολικής οδού, συγκριτικά με την μελέτη μεμονωμένων γονιδιακών προϊόντων, παρέχει μεγαλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της παθολογίας μιας ασθένειας και μπορεί να αναγνωρίσει νέες στρατηγικές στοχευμένης παρέμβασης.

#### **3.4.3.1 Γλουταμινικό και γ-Αμινοβουτυρικό Οξύ**

Το γλουταμινικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) δεν έχουν απασχολήσει ιδιαίτερα την έρευνα σχετικά με το φάσμα της αυτιστική διαταραχής. Μόλις πρόσφατα ξεκίνησε η έρευνα για το ρόλο αυτών των παραγόντων στην παθογένεση και ανάπτυξη του αυτισμού (Rubenstein J.L.R. & Merzenich M.M. 2003). Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί το κύριο διεγερτικό αμινοξύ νευροδιαβιβαστή που συναντάται στο νευρικό σύστημα των σπονδυλωτών, ενώ οι φυσιολογικές επιδράσεις είναι πάμπολλες (Carlson, N. R. 2001). Το GABA προκύπτει από το γλουταμινικό με το ένζυμο αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD). Η φωσφορική πυριδοξάλη αποτελεί απαραίτητο συνένζυμο σε αυτήν τη διαδικασία. Η μείωση της δράσης της GAD οδηγεί σε περίσσεια των επιπέδων γλουταμινικού<sup>17</sup>.

Υπάρχουν μερικά προκαταρκτικά αποτελέσματα που υποδεικνύουν ότι ο αυτισμός μπορεί να σχετίζεται με κάποια ανωμαλία στο γονίδιο του χρωμοσώματος 4 που εκφράζει τον υποδοχέα GABA A (Vincent J.B. 2006) και με μια έλλειψη στον υποδοχέα 8 του γλουταμινικού στο χρωμόσωμα 7q13 (Seragee F.J. 2003). Μεταθανάτια εξέταση των εγκεφαλικών επιπέδων GAD σε 5 αυτιστικά άτομα και 8 άτομα της ομάδας ελέγχου βρήκε ότι αυτό το ένζυμο παρουσίαζε 48-61% μείωση στις πλευρικές περιοχές και την περιοχή της παρεγκεφαλίδας στα αυτιστικά υποκείμενα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Fatemi, S.H. 2002). Καθώς οι επιδράσεις του γλουταμινικού που διεγείρουν τοξικότητα αλληλεπιδρούν με την νευρωνική ανάπτυξη και παρουσιάζουν τη μέγιστη δράση τους κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου ζωής του ανθρώπου (Kornhuber J. 1989), φαίνεται εύλογο ότι τέτοια διαφοροποίηση στο μεταβολισμό του γλουταμινικού μπορεί να εμπλέκεται στις εγκεφαλικές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στις αυτιστικές διαταραχές. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι εκτός από την περίοδο μέγιστων επιδράσεων του γλουταμινικού στην νευρωνική ωρίμανση, τα μέσα του δεύτερου έτους ζωής συνιστούν και την περίοδο όπου οι γονείς τυπικά διατυπώνουν ανησυχίες για την ανάπτυξη των επακόλουθα διαγνωσμένων με αυτισμό παιδιών (De Giacomo A. & Fombonne E. 1998).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του γλουταμινικού, του GABA και των λοιπών συστημάτων νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στην εγκεφαλική ανάπτυξη (όπως σεροτονίνη και ντοπαμίνη) είναι πολύπλοκες και όχι πλήρως κατανοητές προς το παρόν<sup>17</sup>. Ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το χρόνιο στρες, αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα γλουταμινικού (Abraham I. et al 1998), ενεργοποιώντας τους υποδοχείς N-μέθυλο D-ασπαρτικού και αυξάνοντας την πιθανότητα κυτταρικού θανάτου (Kandel, E.R. 1991).

Οι αντι-γλουταμινικοί παράγοντες λαμβάνουν αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον δυνητικό τους ρόλο στη διαχείριση του αυτισμού<sup>17</sup>. Η γλουταμινεργική υπερδραστηριότητα έχει επίσης συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης κρίσεων (Hussman J. P. 2001). Είναι αναγνωρισμένο πλέον το γεγονός ότι τα προβλήματα κρίσεων είναι συνήθη στον αυτιστικό πληθυσμό, με τα άτομα πιο σοβαρής κατάστασης να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης κρίσεων. Παρόλα αυτά η δυνητική σύνδεση αυτών των ποικίλων πτυχών χρειάζεται συστηματική έρευνα.

Οι ανωμαλίες γλουταμινικού φαίνεται να εμφανίζονται στον αυτισμό σε υψηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό. Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να είναι πρωτογενείς και γονιδιακής προέλευσης, προωθούμενες από δευτερεύοντες παράγοντες όπως το άγχος ή ένα μείγμα τέτοιων παραγόντων<sup>17</sup>.

#### **3.4.3.2 Ανωμαλίες στο Μεταβολισμό Τρυπτοφάνης**

Το 1986 δημοσιεύθηκε μια έρευνα που υποδείκνυε μια σχέση μεταξύ του μη φυσιολογικού μεταβολισμού τρυπτοφάνης και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε παιδιά με αυτισμό (Hoshino Y. et al.)<sup>17</sup>. Αυτή η ομάδα κατέδειξε ότι τα επίπεδα ελεύθερης τρυπτοφάνης πλάσματος ήταν αυξημένα σε αυτιστικά παιδιά συγκρινόμενα με ομάδα ελέγχου παιδιών και ομάδα ελέγχου ενηλίκων, καθώς και ότι τα επίπεδα αυτά σχετίζονταν θετικά στο δείγμα τους (n=37) με το επίπεδο δραστηριότητας και την εκτιμημένη σοβαρότητα ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Ακολούθως, οι *Mc Dougle et al.* κατέδειξαν ότι με την ελάττωση της τρυπτοφάνης σε ενήλικες με αυτισμό μπορούσαν να επιφέρουν αξιοσημείωτες αλλαγές στη συμπεριφορά- σημαντική αύξηση σε συμπεριφορές όπως περιστροφή, κοφτό χτύπημα, αυτοχτύπημα, περπάτημα στα δάχτυλα των ποδιών (p=0,5) κ.α..

Έχει περιγραφεί ένας δυνητικά παθολογικός ρόλος του μη φυσιολογικού μεταβολισμού τρυπτοφάνης στην ανάπτυξη αυτισμού, αλλά και επιληψίας (Chugani D.C. 2004). Μια πτυχή του μη φυσιολογικού μεταβολισμού της τρυπτοφάνης μπορεί να είναι η δυσπλασία του εγκεφαλικού φλοιού, προδιαθέτοντας για υψηλότερο κίνδυνο αυτισμού και επιληψίας<sup>17</sup>.

Μια πρόσφατη γονιδιακή μελέτη έδειξε έναν πολυμορφισμό του γονιδίου της 2-3 διοξυγενάσης της τρυπτοφάνης σε μια σημαντική υποομάδα αυτιστικών ατόμων από 196 οικογενειών, που φράσσει μια οδό καταβολισμού της τρυπτοφάνης σε οξο-βουτανοϊκό οξύ και αυξάνει τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης για την παραγωγή σεροτονίνης. Αυτό υποδεικνύει ότι μια υποκατηγορία αυτιστικών ατόμων μπορεί να παρουσιάζει κεντρικά υψηλά επίπεδα τρυπτοφάνης. Επίσης διαφορές στην μορφή με την οποία εκφράζεται η υδροξυλάση τρυπτοφάνης στον

εγκέφαλο έχουν επίσης αναφερθεί, καθώς εμφανίζονται σε μετρίως αυξημένα επίπεδα σε μια υποκατηγορία του αυτιστικού πληθυσμού (Coop H. et al. 2005). Κάτι τέτοιο υποδηλώνει ότι ενδέχεται να υπάρχει μια υποκατηγορία αυτιστικών ατόμων με υψηλά επίπεδα τρυπτοφάνης κεντρικά. Αυτές οι γενετικές διαφορές στον μεταβολισμό τρυπτοφάνης μπορεί να αποτελούν την υποκείμενη αιτία για τις ποικίλες αντιδράσεις στα SSRIs, οι οποίες αναφέρονται στην κλινική βιβλιογραφία (Kolevzon A. et al. 2006).

Καθώς η τρυπτοφάνη αποτελεί την τροφικής προέλευσης πρόδρομη ουσία μιας μεγάλης ποικιλίας βιολογικά δραστικών ουσιών, όπως η σεροτονίνη, η μελατονίνη και το οξοβουτανοϊκό οξύ, ο ρόλος αυτής της μεταβολικής οδού στον αυτισμό απαιτεί πιο λεπτομερή ανάλυση.

#### **3.4.3.3 Μεθυλομαλονική Οξέωση, Επίπεδα Βιταμίνης B12 και Κοβάλτιου**

Η οξέωση μεθυλομαλονικού (MMA) περιγράφηκε για πρώτη φορά σε παιδιά το 1967. Προκύπτει από μια έλλειψη είτε της μούτάσης μεθυλομαλονικού-CoA (βασικός παράγοντας μετατροπής του μεθυλομαλονικού- CoA σε ηλεκτρουλο- CoA) ή της αδενοσίνης της κοβαλαμίνης, έναν απαραίτητο συμπ παράγοντα προερχόμενο από τη βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη). Η MMA είναι μια μορφή διακλαδισμένης αλυσίδας οργανικής οξυουρίας, όπως η προπιονική ή η ισοβαλερική οξυουρία<sup>17</sup>.

Υπάρχουν καλά αναγνωρισμένες δευτερογενείς νευρολογικές- ψυχιατρικές διαταραχές, της μη φυσιολογικής ενδοκυτταρικής σύνθεσης της αδενοσυλο-κοβαλαμίνης και της μεθυλοκοβαλαμίνης, η οποία συνιστά ενδογενές λάθος του μεταβολισμού (Roze E. et al. 2003). Έλλειψη της βιταμίνης B12 μπορεί να εμφανιστεί για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένης της εμμονής της μητέρας σε μια χορτοφαγική διαίτα κατά την εγκυμοσύνη και κατά τον θηλασμό (Casella E.B. 2005), ή μέσω μιας αυστηρής χορτοφαγικής διαίτας (Cundiff D.K. & Harris W. 2006). Μια γενετική βάση κάποιων μορφών της B12-εξαρτώμενης μεθυλομαλονικής οξέωσης έχει πλέον αναγνωριστεί (Dobson C.M. 2002).

#### **3.4.3.4 Μη φυσιολογικός Μεταβολισμός Στερολών**

Ανωμαλίες στον μεταβολισμό των μικρής αλύσου λιπαρών οξέων έχουν υποτεθεί ότι εμπλέκονται σε κάποιους τύπους του φάσματος αυτιστικής διαταραχής. Μη φυσιολογική μακράς αλύσου άκυλο-CoA δεϋδρογενάση (LCAD), για παράδειγμα έχει ανιχνευθεί σε έναν αυτιστικό ασθενή με συνεπακόλουθες ελλείψεις στη β-οξείδωση των διακλαδισμένων και

ακόρεστων λιπαρών οξέων, με μειωμένη σύνθεση του ω-3 λιπαρού οξέος DHA και ανώμαλο μεταβολισμό χοληστερόλης (Clark-Taylor T. & Clark-Taylor B.E. 2004).

Ο Bell (2004) περιέγραψε μη φυσιολογικά φωσφολιπίδια στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων-συγκεκριμένα μειωμένα επίπεδα ιδιαίτερα ακόρεστων λιπαρών οξέων (HUFAs) σε ένα δείγμα ASD, ιδίως μετά από αποθήκευση σε ψυγείο, υποδηλώνοντας την πιθανότητα μιας πιο ταχείας αποσύνθεσης στα άτομα με ASD και κυρίως σε αυτά που παρουσιάζουν αυτισμό παλινδρόμησης παρά σε αυτά με κλασικό αυτισμό<sup>17</sup>. Μια μικρή μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα αμινο-γλυκεροφωσφολιπιδίων στο πλάσμα 14 αυτιστικών παιδιών μετά από σύγκριση με τα αδέρφια τους που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Προτείνοντας επίσης μη φυσιολογική σύσταση της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (Chauhan V. 2004). Τέλος, μια μικρή διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη αντιστοιχισμένη με το δείγμα placebo-ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη για τα ω-3 λιπαρά οξέα σε αυτιστικά παιδιά παρέχει στοιχεία για μια σημαντική επίδραση στην υπερδραστηριότητα και τις στερεοτυπικές συμπεριφορές σε αυτόν τον πληθυσμό (Amminger G.P. 2006).

#### **3.4.4 Οξειδωτικό Στρες- Μεταβολισμός Μεθειονίνης**

Αν και πιστεύεται ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στην αιτιολογία του αυτισμού, κανείς δεν έχει 100% αποδειχθεί. Ο μεταβολικός φαινότυπος ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την επιρροή των ενδογενών και εξωγενών παραγόντων στον γονότυπο. Συνεπώς, παρέχει ένα μέσο παρατήρησης της αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβάλλοντος καθώς και αναγνώρισης σχετικών παραγόντων ευπάθειας. Αν και ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός μεθειονίνης έχει συσχετιστεί με άλλες νευρολογικές διαταραχές, αυτά τα μονοπάτια και οι σχετιζόμενοι πολυμορφισμοί δεν έχουν εκτιμηθεί σε παιδιά με αυτισμό<sup>32</sup>.

Ο κύκλος της μεθειονίνης περιλαμβάνει την αναγέννηση της μεθειονίνης μέσω της εξαρτώμενης από τη βιταμίνη B12 μεταφοράς μια μεθυλομάδας από το 5-μεθυλοτετραϋδροφολικό στην ομοκυστεΐνη (στην αντίδραση της συνθάσης της μεθειονίνης). Η μεθειονίνη μπορεί να ενεργοποιηθεί από την αδενοσυλοτρανσφεράση μεθειονίνης και να σχηματίσει την S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM), τον πρωταρχικό δότη μεθυλομάδων για τις περισσότερες κυτταρικές αντιδράσεις μεθυλίωσης (όπως τη μεθυλίωση των DNA, RNA, πρωτεϊνών, φωσφολιπιδίων και νευροδιαβιβαστών. Η μεταφορά της μεθυλομάδας από την S-αδενοσυλομεθειονίνη στους ενζυμο-ειδικούς υποδοχείς μεθυλομάδας καταλήγει στο σχηματισμό της S-αδενοσυλοομοκυστεΐνης (SAH). Η αμφίδρομη υδρόλυση της S-

αδενосуλομοκυστεΐνης σε ομοκυστεΐνη και αδενοσΐνη από την υδρολάση της S-αδενосуλομοκυστεΐνης ολοκληρώνει τον κύκλο μεθειονίνης. Η αδενοσΐνη μεταβολίζεται περαιτέρω από την κινάση της αδενοσΐνης για τη σύνθεση πουρινών ή καταβολίζεται από την απαμινάση αδενοσΐνης. Η ομοκυστεΐνη μπορεί είτε να επαναμεθυλιωθεί σε μεθειονίνη ή να απομακρυνθεί από τον κύκλο μεθειονίνης μη αντιστρεπτά.

Δυο σημαντικές συνέπειες μιας μείωσης της αναστροφής του κύκλου μεθειονίνης είναι: (α) η μειωμένη σύνθεση S-αδενосуλομεθειονίνης για τη φυσιολογική διαδικασία μεθυλίωσης και (β) η μειωμένη σύνθεση κυστεΐνης και γλουταθειόνης για φυσιολογική αντιοξειδωτική δράση. Οι *S Jill James et al.* (2004) αξιολόγησαν τις συγκεντρώσεις μεταβολιτών των οδών τρανσμεθυλίωσης και μεταφοράς θειομάδων στο πλάσμα 20 παιδιών διαγνωσμένων με αυτισμό και 33 παιδιών της ομάδας ελέγχου<sup>32</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου τα παιδιά με αυτισμό παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεθειονίνης, SAM, ομοκυστεΐνης, κυστεοθειονίνης, κυστεΐνης και ολικής γλουταθειόνης και σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις SAH, αδενοσΐνης και οξειδωμένης γλουταθειόνης. Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών αυτών είναι εντός της κλίμακας τιμών που έχει εκτιμηθεί από προηγούμενες μελέτες (Sakamoto A. et al. 2001, Delvin EE. et al. 2000). Αυτό το μεταβολικό προφίλ είναι σύμφωνο με την ανεπαρκή ικανότητα μεθυλίωσης (σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό SAM έναντι SAH) και το αυξημένο οξειδωτικό στρες (σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό οξειδοαναγωγής της μειωμένης γλουταθειόνης προς οξειδωμένη γλουταθειόνης). Σε αυτιστικά παιδιά. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μια αυξημένη ευπάθεια στο οξειδωτικό στρες και μια μειωμένη ικανότητα μεθυλίωσης ενδέχεται να συμμετέχουν στην ανάπτυξη και την κλινική εικόνα του αυτισμού. Χαρακτηριστική είναι η κανονικοποίηση της μεταβολικής ανισορροπίας στα αυτιστικά παιδιά της έρευνας μετά από δοκιμή διατροφικής παρέμβασης με φολικό οξύ, βεταΐνη και μεθυλοκοβαλαμίνη<sup>32</sup>.

Σε μια διευρυμένη έρευνα αυτοί οι ερευνητές εκτίμησαν τα επίπεδα των σχετικών μεταβολιτών στο πλάσμα σε 80 αυτιστικά παιδιά και 73 παιδιά της ομάδας ελέγχου (2006)<sup>33</sup>. Επιπλέον, εκτιμήθηκαν συνήθεις πολυμορφικοί παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν αυτά τα μεταβολικά μονοπάτια, σε 360 αυτιστικά παιδιά και 205 παιδιά ελέγχου. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι η μεθειονίνη και το ποσοστό SAM:SAH πλάσματος (ένας δείκτης της ικανότητας μεθυλίωσης) ήταν σημαντικά μειωμένοι στα αυτιστικά παιδιά συγκριτικά με τα αντιστοιχισμένα για ηλικία παιδιά της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον, τα επίπεδα κυστεΐνης, γλουταθειόνης, και το ποσοστό μειωμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη (μια ένδειξη αντιοξειδωτικής ικανότητας και



οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης) ήταν σημαντικά μειωμένα. Διαφορές στη συχνότητα αλληλόμορφων και /ή σε σημαντικές γονιδιακές αλληλεπιδράσεις βρέθηκαν για σχετικά γονίδια. Συνεπώς, επιβεβαιώθηκε ότι μια αυξημένη ευπάθεια στο οξειδωτικό στρες (ενδογενές ή περιβαλλοντικό) ενδέχεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη και την κλινική εικόνα του αυτισμού.

## 4 Παρέμβαση

Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, το φαινοτυπικό και αναπτυξιακό προφίλ των παιδιών με κάποια διαταραχή από το φάσμα του αυτισμού μπορεί να ποικίλει σημαντικά. Παιδιά με αυτισμό μπορεί να μην έχουν χαρακτηριστικές εκ γενετής ανωμαλίες, αναγνωριζόμενες ως δυσμορφίες ή ανωμαλίες από την κλινική νευροαπεικόνιση, ενώ ενδέχεται να εμφανίζουν και περιοχές ιδιαίτερων ικανοτήτων. Κάτι τέτοιο μπορεί να υποδηλώνει, τελικά, την απουσία υποκείμενης νευρολογικής δυσλειτουργίας. Η αδυναμία αναγνώρισης, από την επιστημονική και ιατρική κοινότητα, κάποιας συγκεκριμένης αιτίας του αυτισμού, έχει επιτρέψει των πολλαπλασιασμό των πιθανών υποθέσεων που μπορεί να είναι συμβατές με την τρέχουσα επιστημονική αντίληψη της νευροεπιστήμης. Συνεπακόλουθα, η επιλογή του τρόπου παρέμβασης στον αυτισμό αντιμετωπίζει πεδίο έντονης διαφωνίας και αμφισβήτησης.

Οι παρούσες προσεγγίσεις θεραπείας του αυτισμού ποικίλουν, αν και ακόμα δεν υπάρχει κάποια προσέγγιση αναγνωρισμένης αποτελεσματικότητας. Μπορούν να διακριθούν σε συμβατικές και σε συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες. Οι συμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν την συμβατική ιατρική και τη συμπεριφορική προσέγγιση. Συνεπώς, περιλαμβάνουν τη συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής που στοχεύει την αντιμετώπιση συγκεκριμένων ανωμαλιών, αλλά και την εφαρμογή εκπαιδευτικών και αναπτυξιακών παρεμβάσεων που στρέφονται στην απόκτηση ικανοτήτων που σχετίζονται με θεμελιώδεις ελλείψεις στο σύνδρομο του αυτισμού, περιλαμβανομένης της επικοινωνίας, της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και του παιχνιδιού[National Research Council, 2001]. Συμπερασματικά, οι συμβατικές θεραπείες στοχεύουν τα συμπτώματα του αυτισμού. Από την άλλη πλευρά, οι συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες (Conventional and Alternative Medicine, CAM) στοχεύουν την αντιμετώπιση της αιτίας του αυτισμού. Περιλαμβάνουν τις βιολογικές ή βιοϊατρικές θεραπείες, που στοχεύουν να τροποποιήσουν τη φυσιολογία και να αλλάξουν τις υποκείμενες διαδικασίες που καταλήγουν στα συμπτώματα του αυτισμού, και τις μη βιολογικές θεραπείες, που επικαλούνται τροποποιήσεις στις φυσιολογικές διαδικασίες βασιζόμενες στην κίνηση, το άγγιγμα, τη μάλαξη και άλλες αισθητηριακές εμπειρίες.

## 4.1 Συμβατική Προσέγγιση Θεραπείας

### 4.1.1 Παρέμβαση με Φαρμακευτική αγωγή

Οι παρεμβάσεις με φαρμακευτική αγωγή συνήθως θεραπεύουν συγκεκριμένες ανωμαλίες που σχετίζονται με τον αυτισμό. Έχει αναφερθεί ότι τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν ποσοτικές ανωμαλίες σεροτονίνης, ντοπαμίνης, οπιοειδών και συστημάτων των νευροδιαβιβαστών γ-αμινοβουτυρικού οξέως. Συμπερασματικά, οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις έχουν συμπεριλάβει επιλεκτικούς αναστολείς επαναρρόφησης σεροτονίνης (SRRI's), ψυχοδιεγερτικά και ανιψυχωσικά. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί μια ποικιλία αντισταμινικών και αγχολυτικών<sup>34</sup>.

Πιο συγκεκριμένα, οι αναστολείς επαναρρόφησης σεροτονίνης (SRRI's), όπως η fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, και η clomipramine, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανησυχίας και της κατάθλιψης. Μερικές έρευνες υποστήριξαν ότι τα SRRI's έχουν επιπρόσθετο όφελος την αύξηση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και την αναχαίτιση της στερεότυπης συμπεριφοράς<sup>13</sup>. Τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως τα thioridazine, fluphenazine, chlorpromazine, και η αλοπεριδόλη έδειξαν να μειώνουν τις συμπεριφορικές ανωμαλίες στον αυτισμό. Τα άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη και η ziprasidone, έχουν επίσης επιδειξεί θετική επίδραση στη βελτίωση των συμπεριφορικών προβλημάτων. Οι κρίσεις που σχετίζονται με τον αυτισμό, αντιμετωπίζονται κυρίως με χρήση αντιπαροξυσμικών, όπως τα carbamazepine, lamotrigine, topiramate, και το βαλπροϊκό οξύ. Ενώ, η διαταραχή αδυναμίας συγκέντρωσης-υπερδραστηριότητας αντιμετωπίζεται με παράγοντες όπως η μεθυλ-φαινιδάτη (methylphenidate)<sup>34</sup>.

Η κατανόηση της κατάλληλης χρήσης των φαρμάκων είναι κατά κάποιον τρόπο περιορισμένη εξαιτίας της μεγάλου φάσματος ενδείξεων και συμπτωμάτων του αυτισμού, της έλλειψης αξιόπιστων οργάνων μέτρησης των επιδράσεων της φαρμακευτικής αγωγής, τον περιορισμένο αριθμό διπλά τυφλών ερευνών και της μικρής διάρκειας των φαρμακευτικών δοκιμών. Ωστόσο, η καταπόνηση που προκαλεί το σύνδρομο του αυτισμού, τόσο στο αυτιστικό άτομο όσο και στο γονέα/ άτομο που το φροντίζει, είναι χαρακτηριστική και ανάγει σε άμεση ανάγκη την εύρεση φαρμακολογικών προσεγγίσεων για τη μείωση των αυτιστικών συμπτωμάτων και συνεπώς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Οι θεμελιώδεις στρατηγικές που επηρεάζουν τη συμπεριφορά του αυτιστικού παιδιού είναι η κατανόηση, η περιβαλλοντική τροποποίηση και οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, φαρμακευτική αγωγή συνδυασμένη με αναπτυξιακές, εκπαιδευτικές και συμπεριφορικές θεραπείες, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη διαχείριση του

αυτισμού, όπως στην περίπτωση νέων με ASD που παρουσιάζουν απροσάρμοστες συμπεριφορές (όπως επιθετικότητα, κρίσεις θυμού και παρορμητικότητα) οι οποίες ενδέχεται να περιορίσουν την κοινωνική και αναπτυξιακή τους πρόοδο<sup>34</sup>.

## **I. SSRIs και ψυχοδιεγερτικά φάρμακα**

Δεν έχει αναγνωριστεί κάποιο φάρμακο ή άλλη παρέμβαση που να θεραπεύει τον αυτισμό και πολλοί ασθενείς δε χρειάζονται φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, ψυχοτρόπα φάρμακα που στοχεύουν συγκεκριμένα συμπτώματα μπορεί να βοηθήσουν σημαντικά (Table 5). Η αποτελεσματικότητα της μεθυλ-φαινιδάτης στη βελτίωση της προσοχής μπορεί να αποτιμηθεί ταχύτατα, εξαιτίας του πολύ σύντομου χρόνου ημιζωής της. Όσο αφορά άλλους ψυχοτρόπους παράγοντες, μια μικρή αρχική δόση ενός μόνο παράγοντα θα πρέπει να δίνεται, ενώ αυτή θα πρέπει να αυξάνει αρκετά αργά ώστε να αποτιμηθεί η αποτελεσματικότητά της πριν από οποιοδήποτε σταμάτημα φαρμακευτικής αγωγής<sup>34</sup>.

Μολονότι απαιτούνται ελεγχόμενες δοκιμές για την αξία της χρήσης των σεροτονινεργικών αντικαταθλιπτικών στον αυτισμό, τα φάρμακα αυτά συνταγογραφούνται συχνά για να καταστήσουν υπό έλεγχο στερεότυπες συμπεριφορές, εμμονές και διαταραχές διάθεσης<sup>1</sup>. Περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τους SSRIs, υποδεικνύουν ότι οι ενήλικες ενδεχομένως έχουν καλύτερη ανταπόκριση από τα παιδιά, και επιπλέον ότι τα παιδιά παρουσιάζουν πιο σοβαρές παρενέργειες που απαιτούν πιο προσεκτικές στρατηγικές δοσολογίας. Έχει αναφερθεί η δυνητική αύξηση των αυτοκτονικών σκέψεων και παρορμητικών συμπεριφορών σε νέους ανθρώπους λόγω χρήσης αυτών των φαρμάκων, και συνεπώς σε παιδιά και εφήβους θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο κατά περιπτώσεις (Adverse Drug Reactions Advisory Committee, October 2004). Στην περίπτωση δυνητικής ανάγκης μακροχρόνιας χρήσης τους- ιδίως για τον έλεγχο επιθετικότητας- τα εν λόγω φάρμακα δε θα πρέπει να έχουν ηρεμιστικές δράσεις ή να προκαλούν αμετάκλητες παρενέργειες, όπως δυσκινησία<sup>2</sup>.

## **II. Αντιψυχωσικά**

Η αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων σε νέους ανθρώπους με ASD έχει μελετηθεί για περισσότερα από 20 χρόνια. Οι έρευνες των *Anderson LT et al.* (1984) και *Campbell M et al.* (1989) υπέδειξαν αποτελεσματικότητα της αλοπεριδόλης στη θεραπεία των συμπεριφορικών διαταραχών σε νεαρά άτομα με ASD. Ωστόσο, αν και πολλά συμβατικά

αντιψυχωσικά έχουν έγκριση για παιδιά με σοβαρές συμπεριφορικές διαταραχές (όπως η αλοπεριδόλη, η χλωροπρομαζίνη, η trifluoperazine, και η pericyazine), δεν έχει γίνει έγκριση συγκεκριμένα για τον αυτισμό. Επιπλέον, η αλοπεριδόλη και άλλα σχετιζόμενα συμβατικά αντιψυχωσικά έχουν μια μεγάλη τάση για επιπρόσθετες πυραμιδικές παρενέργειες που μπορεί να περιλαμβάνουν και δυσκινησία, γεγονός που μειώνει την αποδοχή τους και περιορίζει τη χρήση τους<sup>34</sup>.

Η σύγχρονη έρευνα έχει επικεντρωθεί στη μελέτη της αποτελεσματικότητας των άτυπων αντιψυχωσικών στη θεραπεία των συμπεριφορικών δυσκολιών που εμφανίζουν παιδιά και έφηβοι με αυτισμό. Η ρισπεριδόνη (risperidone) έχει φανεί να είναι ευεργετική σε παιδιά και εφήβους με αυτισμό, των οποίων οι ανάρμοστες συμπεριφορές (π.χ. επιθετικότητα, παρορμητικότητα και αυτοτραυματισμός) είναι καταφανείς (Shea S. et al. 2004) Οι *Shea S. et al* κατάφεραν να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης στην μείωση αρνητικών συμπεριφορών στην αυτιστική διαταραχή και σε άλλες PDDs. Επιπλέον, μια διπλά τυφλή placebo ελεγχόμενη δίμηνη δοκιμή, έδειξε ότι η ρισπεριδόνη έχει ευεργετικές επιδράσεις σε νεαρούς ασθενείς με AD (Paediatric Psychopharmacology Autism Network. 2005). Ωστόσο, λόγω της μικρής διάρκειας αυτών των ερευνητικών δοκιμών, δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ρισπεριδόνης (Shea S. et al. 2004).

Πάντως, η Ρισπεριδόνη είναι το μόνο αντιψυχωσικό που έχει εγκριθεί από την TGA (Therapeutic Drugs Administration) για τη διαχείριση των συμπεριφορικών διαταραχών που σχετίζονται με παιδιά και εφήβους. Έγινε διαθέσιμη μέσω του PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) για τη διαχείριση των συμπτωμάτων του αυτισμού από την 1 Απριλίου του 2007 και η συνιστώμενη ημερήσια δόση εξαρτάται από το βάρος: 0.5-1.5mg για βάρος <20kg και 1.0-2.5mg για βάρος >20kg. Αντίθετα, κανένα άλλο άτυπο αντιψυχωσικό δεν είναι προς το παρόν εγκεκριμένο για τη διαχείριση των συμπεριφορικών διαταραχών στα παιδιά. Για την ώρα υπάρχει μόνο ένας μικρός αριθμός δημοσιευμένων μελετών σχετικά με άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η ολανζαπίνη (olanzapine) και η quetiapine, με κάποιες μελέτες να μην επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ASDs (Findling RL. et al. 2005). Άτυπα αντιψυχωσικά που κυκλοφόρησαν πρόσφατα, όπως η αριπιπραζόλη (aripiprazole), έχουν την άδεια να συνταγογραφούνται, αλλά με ιδιαίτερη προσοχή και σύνεση λόγω της έλλειψης προηγούμενης εμπειρίας σχετικής με τη χρήση τους σε οποιονδήποτε πληθυσμό (Stigler KA. et al. 2004)<sup>34</sup>.

Η κυπροεπταδίνη (Periactin™) είναι ένα αντισταμινικό που αποτελεί έναν ανταγωνιστή του 5-HT<sub>2</sub> υποδοχέα, το οποίο έχει αναφερθεί ότι έχει αντιψυχωσική δράση<sup>23</sup>. Κάποιες έρευνες έχουν περιγράψει αυξημένα επίπεδα 5-HT αίματος, κάτι που έχει πλέον καθοριστεί ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στα αιμοπετάλια (Spivak B. et al. 2004). Όπως ισχύει και με τους λοιπούς καινοτόμους τρόπους θεραπείας του αυτισμού, πληροφορίες που αντλήθηκαν από δοκιμές σε ενήλικες με σχιζοφρένεια, προετοίμασαν το δρόμο σε αντίστοιχες δοκιμές στον αυτισμό. Ποικίλες ανοιχτές κλινικές δοκιμές για τη ριτανσερίνη (ritanserin), έναν επιλεκτικό 5-HT<sub>2</sub> ανταγωνιστή, κατέδειξαν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την εξομάλυνση των συμπτωμάτων. Οι *Akhondzadeh et al.* πραγματοποίησαν μια διπλά τυφλή, με placebo ελεγχόμενη δοκιμή, διάρκειας 8 εβδομάδων (2004). Συνέκριναν την επίδραση της από του στόματος λήψης κυπροεπταδίνης με την αντίστοιχη από αλοπεριδόλη και από placebo σε 40 παιδιά, ηλικίας από 3 έως 11ετών, με συμπτώματα σοβαρής καταστρεπτικής συμπεριφοράς. Τα παιδιά που λάμβαναν κυπροεπταδίνη ή αλοπεριδόλη επέδειξαν καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα ελέγχου. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με την Aberrant Behaviour Checklist-Community and με την Childhood Autism Rating Scale (CARS). Οι ερευνητές υποστήριξαν επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μέσω μεγαλύτερου δείγματος. Οι παρατηρηθήσες παρενέργειες περιελάμβαναν αϋπνία, αυξημένη όρεξη (που μπορεί να μην αποτελεί πρόβλημα για υποκατηγορίες αυτιστικών παιδιών).

Αυτή η εφαρμογή της κυπροεπταδίνης αποτελεί ανεπίσημη χρήση ενός εγκεκριμένου φαρμάκου, αξιοποιώντας δράσεις της (π.χ. ως 5-HT ανταγωνιστή) διαφορετικές της πρωταρχικής της (ως αντισταμινικό). Είναι πιθανό, ο συνδυασμός της με άλλα άτυπα ηρεμιστικά- εκτός της αλοπεριδόλης- να είναι περισσότερο αποτελεσματικός<sup>34</sup>.

Τα αντιψυχωσικά μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν πολλές παρενέργειες συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: αύξηση βάρους, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και πρόσθετες πυραμιδικές παρενέργειες. Η νάρκωση αποτελεί ακόμη μια ανεπιθύμητη δράση που δύναται να επιδράσει αρνητικά στη γνώση. Οι καταπραΰντικές επιδράσεις τους μπορεί να κάνουν ένα παιδί ευκολότερο στη διαχείριση του, αλλά αυτό δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να οδηγήσει σε εκμετάλλευση. Η βελτιωμένη παρακολούθηση του ασθενούς παρέχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε πιο έγκαιρη ανίχνευση παρενεργειών οι οποίες, χωρίς αναγνώριση και παρέμβαση, θα μπορούσαν να καταλήξουν σε επιδείνωση της υγείας του. Καθώς τα αντιψυχωσικά έχουν άγνωστη ακόμα ασφάλεια μακροπρόθεσμα, είναι σημαντικό να μην υποτιμάται ο έλεγχος για ανεπιθύμητες δράσεις σε νεαρά άτομα που τα λαμβάνουν (McConville BJ. et Sorter MT. 2004).

**Πίνακας 6. Φάρμακα Χρησιμοποιούμενα στον Αυτισμό** (Τα στοιχεία προέρχονται από τους Cohen and Volkmar<sup>2</sup>).

Είδος Φαρμάκου	Παράδειγμα	Ενδείξεις	Κύριες Ανεπιθύμητες Ενέργειες	
Διεγερτικά	Μεθυλ-φαινυδάτη	Αδυναμία Συγκέντρωσης-Υπερδραστηριότητα	Ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, στερεότυπα, τικ, αϋπνία	
Νοραδρενεργικοί παράγοντες (β-ανταγωνιστές, α <sub>2</sub> -αγωνιστές)	κλονιδίνη	Επιθετικότητα, συμπεριφορές έκρηξης	Κατάθλιψη, εφιάλτες, αϋπνία, υπέρταση, στοματική ξηρότητα	
Αναστολείς και αγωνιστές επαναρρόφησης σεροτονίνης, αντικαταθλιπτικά	Φλουοξετίνη, χλωμιπραμίνη, σετραλίνη	Εμμόνη, ακαμψία, επιθετικότητα, κατάθλιψη	Στοματική ξηρότητα, διαταραχές, δυσκοιλιότητα, ταραχή, νευρική κατάσταση	
Αναστολείς υποδοχέων ντοπαμίνης	Αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη	Επιθετικότητα, καταστρεπτικότητα, αυτοτραυματισμός	Νάρκωση, συναισθηματική άμβλυση, δυστονία, βραδεία δυσκινησία, παρκινσονισμός	
Αγχολυτικά	Βουσπιρόνη	Ανησυχία	Νάρκωση, (σπάνια) νευρική κατάσταση, γαστρεντερικά συμπτώματα	
Ανταγωνιστές οπιοειδών	Ναλτρεξόνη	Αυτοτραυματισμός, στερεότυπα	Άγνωστες μακροπρόθεσμες επιδράσεις	
Σταθεροποιητές διάθεσης	Λίθιο, βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη	Εναλλαγές διάθεσης, επιθετικότητα	Ρίγος, αδυναμία, ανάγκη ρύθμισης των επιπέδων αίματος	
Αντιπαροξυσμικά	Βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη	Επιληπτικός, πιθανώς αυτιστική παλινδρόμηση με EEG επιληπτικού τύπου χωρίς κλινικές κρίσεις	Νύστα, αταξία, εξανθήματα, υπερφαγία και ρίγος με το βαλπροϊκό	
Ορμόνες	· Βοηθητικά ύπνου	Μελατονίνη	Διαταραχές ύπνου	Άγνωστες μακροπρόθεσμες επιδράσεις
	· Γλυκοκορτικοειδή	Κορτικοτροπίνη	Πιθανώς αυτιστική παλινδρόμηση με EEG επιληπτικού τύπου χωρίς κλινικές κρίσεις	Παχυσαρκία, υπέρταση, μολύνσεις, ψύχωση

Είναι ζωτικής σημασίας η αξιολόγηση των κινδύνων σε σχέση με τα πλεονεκτήματα της συνταγογράφησης αντιψυχωσικών για αυτιστικά παιδιά.

### **III. Συμπεράσματα**

Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν οφέλη σε κάποιο αυτιστικό παιδί με ακραίες και /ή προκλητικές συμπεριφορές. Πιο συγκεκριμένα, διαφαίνεται κάποιος ρόλος των ψυχοδιεγερτικών σε κάποια παιδιά με προϋπάρχουσα ADHD και των SSRIs στην βοήθεια κάποιων παιδιών με εμμονές/ αυτοκαταναγκασμούς. Η έναρξη και σταθερότητα της φαρμακευτικής αγωγής καλύτερα να αναθέτεται σε κάποιον αναπτυξιακό παιδίατρο, παιδονευρολόγο ή παιδοψυχίατρο. Πάντως, η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να υπόκειται πάντα σε εντατική αξιολόγηση και να ζυγίζονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της πριν γίνει έναρξη ή για να αποφασιστεί η συνέχιση της. Η γνώση των δυσκολιών που ένα παιδί με αυτισμό αντιμετωπίζει, καθοδηγεί τον θεράποντα γιατρό του να δώσει τις κατάλληλες συστάσεις προκειμένου να δημιουργηθεί το κατάλληλο περιβάλλον, που θα μειώσει την ανησυχία και την καταπόνηση του και θα στηρίξει την ανάπτυξη θετικών συμπεριφορών. Όπως ισχύει για κάθε παιδί με κάποια δυσλειτουργία, έτσι και για τα αυτιστικά παιδιά, μια θεμελιώδης φροντίδα θα πρέπει να είναι η στήριξη και η παροχή βοήθειας στους γονείς τους, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι αρνητικές επιδράσεις της δυσλειτουργίας στην οικογένεια και να καταστούν ικανοί να υποστηρίξουν την ανάπτυξη του παιδιού τους στον έπακρο δυνατό βαθμό.

#### **4.1.2 Συμπεριφορική Παρέμβαση**

Η πιο σημαντική παρέμβαση στον αυτισμό είναι η έγκαιρη και εντατική επανορθωτική (θεραπευτική) εκπαίδευση που κατευθύνεται ταυτόχρονα στις συμπεριφορικές και επικοινωνιακές διαταραχές<sup>34</sup>. Οι αποτελεσματικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούν ένα αυστηρά δομημένο περιβάλλον με εντατική ατομική καθοδήγηση και ένα υψηλό ποσοστό καθηγητών:μαθητών. Επιπλέον, η θεραπεία θα πρέπει να αφορά συγκεκριμένες ανεπάρκειες (είτε πρόκειται για δεξιότητες ή για σωματικές ικανότητες). Οι έφηβοι και ενήλικες συχνά χρήζουν βοήθειας προκειμένου να προστατεύσουν μια σημαντική θέση εργασίας και να κάνουν διακανονισμούς σε σχέση με την παραμονή τους σε εστίες, όταν οι οικογένειες τους δεν δύνανται να τους εξασφαλίσουν πλέον κατοικία. Ασθενείς που είναι ικανοί να ζήσουν



ανεξάρτητα, ενδέχεται να χρειαστούν βοήθεια στην ανεύρεση κατάλληλου σχολείου που να τους παρέχει υποστήριξη και δουλειάς.

Οι γονείς χρειάζονται διαχρονικά τη συμβουλή των ειδικών και, σαφώς, υποστήριξη. Επίσης, χρήζουν ειδικής καθοδήγησης στο πώς να χειρίζονται τον θυμό και την τυχόν καταστροφική συμπεριφορά του παιδιού τους, καθώς και εκμάθησης χρήσιμων τεχνικών ώστε να οργανώνουν τα παιδιά και να τα απασχολούν ώστε να ελαχιστοποιούνται οι επιζήμιες συνέπειες στην οικογένεια. Πρέπει να καταλάβουν ότι δεν είναι υπεύθυνοι για την κατάσταση του παιδιού τους. Πρέπει να τους παρέχεται πληροφόρηση για συχνά χρησιμοποιούμενες, αν και μη επιστημονικά τεκμηριωμένες, εναλλακτικές θεραπείες (π.χ. διατροφική αντιμετώπιση), καθώς και για κατάλληλα σχολεία, εγκαταστάσεις αναψυχής, ομάδες γονέων και άλλα συστήματα υποστήριξης της κοινότητας.

## **4.2 Παρέμβαση με χρήση Συμπληρωματικής και Εναλλακτικής Ιατρικής (CAMs)**

Η χρήση της συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής (CAM) αυξάνει ολοένα και περισσότερο στα πλαίσια της θεραπείας των παιδιών με χρόνιες ασθένειες ή δυσλειτουργίες<sup>35</sup>. Αυτό το γεγονός είναι προφανές και στην περίπτωση της διαταραχής του αυτισμού (AD), καθώς και σε ολόκληρο το φάσμα της αυτιστικής διαταραχής (ASD). Η εφαρμογή της CAM στον αυτισμό στοχεύει στην αντιμετώπιση των αιτιών του αυτισμού και τη βελτίωση του φάσματος των βιοχημικών ανωμαλιών που παρατηρούνται. Ένας ακόμη παράγοντας που έστρεψε την προσοχή σε αυτή, είναι η ανησυχία για διατροφικές ελλείψεις καθώς και για φτώχη ανάπτυξης της συμπεριφοράς του αυτιστικού παιδιού (λόγω της εσωστρεφούς τάσης και της ιδιαίτερης αισθητηριακής αντίληψής του).

Μια σειρά τέτοιων θεραπειών έχει προταθεί από μια ομάδα θεραπευτών που έχουν ενωθεί υπό το πρόγραμμα “Defeat Autism Now!” (DAN!<sup>TM</sup>)<sup>36</sup>. Ο μη κερδοσκοπικός οργανισμός Autism Research Institute, ο οποίος υποστηρίζει την εξάπλωση της πληροφόρησης σχετικά με τις αιτίες και τη θεραπεία του φάσματος του αυτισμού, έχει χρηματοδοτήσει εργαστήρια και συνέδρια και έχει αναπτύξει ένα εγχειρίδιο που διαπραγματεύεται τις προσεγγίσεις του αυτισμού και παρέχει κατάλογο των θεραπειών που ανήκουν στα μέλη της κίνησης DAN!<sup>TM</sup>. Κάποιες από τις παρεμβάσεις που προτείνονται από τους θεραπευτές του προγράμματος DAN!<sup>TM</sup> είναι τα διατροφικά συμπληρώματα, ειδικές δίαιτες, αποφυγή αλλεργιογόνων τροφίμων, αντιμετώπιση

της εντερικής υπερανάπτυξης βακτηρίων και ζυμών και αποτοξίνωση από βαρέα μέταλλα. Πολλές από τις υποστηριζόμενες θεραπείες στηρίζονται σε δεδομένα προερχόμενα από θεραπευτές ατόμων με αυτισμό και όχι από έρευνες. Ενώ, κάποιες από τις στρατηγικές που προωθούνται ομόφωνα δεν υποστηρίζονται, βάση ανασκόπησης, από τα δεδομένα της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

Υπάρχει έλλειψη ακριβούς, αμερόληπτης και βασιζόμενης σε τεκμήρια πληροφόρησης των ενδιαφερόμενων, σχετικά με τις CAM, και τις διατροφικές παρεμβάσεις ειδικότερα, στον κλασικό αυτισμό. Η άμεση πρόσβαση σε σχετικές πληροφορίες μέσω του internet, έχει συνεισφέρει στη γενική αύξηση της χρήσης της, ενώ οι ενδιαφερόμενες οικογένειες την θεωρούν μια άνευ κινδύνων προσέγγιση, η οποία μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της ασθένειας<sup>35</sup>. Ωστόσο, όλες οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να αξιολογούνται μέσω επιστημονικής έρευνας και στην περίπτωση εφαρμογής τους να γίνεται εντατικός έλεγχος από ειδικούς γιατρούς και διατροφολόγους. Οι μελέτες που υποστηρίζουν την χρησιμότητα αυτών των προσεγγίσεων, χρίζουν αξιολόγησης επιστημονικού σχεδιασμού, κλινικής ασφάλειας και επιστημονικής εγκυρότητας<sup>37</sup>. Παρακάτω, συζητούνται τα στοιχεία που υποστηρίζουν ή αντικρούουν τις διάφορες συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες.

#### **4.2.1 Βιολογικές Θεραπείες**

Ο όρος “βιολογικές θεραπείες” ή “βιοϊατρικές θεραπείες” χρησιμοποιείται για να αποδώσει τις θεραπείες που στοχεύουν να τροποποιήσουν τη φυσιολογία ή να αλλάξουν τις υποκείμενες διαδικασίες που καταλήγουν στα συμπτώματα του αυτισμού. Αυτός ο όρος τυπικά αποκλείει την συμβατική συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής, που χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της αυτιστικής συμπεριφοράς ή των διαταραχών που συνυπάρχουν (παραδείγματος χάριν τις κρίσεις). Περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, σχεδιασμό διατροφών που αποκαθιστούν διατροφικές ελλείψεις, δίαιτες αποκλεισμού ή περιορισμού συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, χρήση συμπληρωμάτων (π.χ. λιπαρών οξέων, μετάλλων, βιταμινών, κ.α), έγχυση οκυτοκίνης και χορήγηση αντιϊοικών παραγόντων. Η οδοί μέσω των οποίων εφαρμόζονται αυτές οι παρεμβάσεις είναι από του στόματος, παρεντερικά (ενέσιμα ή ενδοφλέβια) ή τοπικά. Παρακάτω αναφέρονται μόνο οι μη διατροφικές βιολογικές θεραπείες, ενώ οι διατροφικές παρεμβάσεις αναλύονται στο δεύτερο μέρος της συγκεκριμένης ανασκόπησης<sup>23</sup>.

#### 4.2.1.1 Ρύθμιση Ανοσοποιητικού

Είναι πιθανό κάποιοι ανοσοποιητικοί παράγοντες να σχετίζονται με κάποιες περιπτώσεις αυτισμού. Αν και τα στοιχεία για μια πρωτογενή διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος σε παιδιά με αυτισμό δεν παρουσιάζουν συμφωνία, αρκετές συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες εμπλέκουν ανοσοποιητικούς μηχανισμούς για να στηρίξουν τη χρήση τους και να εξηγήσουν τις δυνητικές θετικές επιδράσεις τους. Πιο συγκεκριμένα, αυτές οι προσεγγίσεις βασίζονται στην υπόθεση ότι τα συμπτώματα του αυτισμού απορρέουν από δευτερογενή εγκεφαλική βλάβη οφειλόμενη σε ανοσοποιητική απάντηση σε μολύνσεις, από πρωτογενή ανοσοανεπάρκεια ή από δευτερογενή ανοσοανεπάρκεια<sup>23</sup>. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για αποτελεσματικές θεραπείες ρύθμισης του ανοσοποιητικού σε αυτιστικά παιδιά. Εάν εργαστηριακές εξετάσεις αποκαλύψουν μη φυσιολογικό ανοσοποιητικό, οι τρέχουσες πιθανές θεραπείες περιλαμβάνουν τις: Actos (πιογλιταζόνη), IVIG (ενδοφλέβια χορήγηση ανοσογλοβουλίνων) και χαμηλή δόση ναλτρεξόνης (naltrexone)<sup>38</sup>.

#### I. Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσο- γλοβουλίνων (IVIG)

Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσο-γλοβουλίνων (IVIG) αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπεία για πολλές ανοσο-μεσολαβούμενες διαταραχές και η εφαρμογή της στον αυτισμό συνιστά μια προέκταση της παρατηρούμενης επιτυχίας της με νευρολογικές διαταραχές ανοσοποιητικής προέλευσης, όπως η μυσσθένεια gravis και το σύνδρομο Guillain Barre. Μέσω αυτής της παρέμβασης επιτυγχάνεται διαχείριση της συνολικά διαθέσιμης ανοσο-γλοβουλίνης. Τρεις τέτοιες περιπτώσεις IVIG σε παιδιά με αυτισμό έχουν δημοσιευθεί. Οι *Gupta et al.* δημοσίευσαν το 1996 τη διενέργεια μιας ανοιχτής δοκιμής που περιελάμβανε 10 παιδιά, τα οποία και παρουσίασαν φαινομενική βελτίωση με παρέμβαση IVIG, ενώ μετά τη διακοπή της υποστηρίχθηκε ότι σημειώθηκε επιδείνωση. Σύμφωνα με τον *Pliorps*, παρέμβαση σε 10 αυτιστικά παιδιά έδειξε ήπια βελτίωση της προσοχής των 4, καμία βελτίωση σε 5 παιδιά και μια περίπτωση αξιοσημείωτης βελτίωσης. Κανείς από τους γονείς δεν επέλεξε συνέχιση της παρέμβασης με IVIG. Η τρίτη ομάδα, που μελέτησε για 6μήνες την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας, δε σημείωσε καμία βελτίωση στα 7 άτομα που συνιστούσαν το δείγμα. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα δαπανηρή θεραπεία, μιας και απαιτούνται εκατοντάδες ή και χιλιάδες δωρητές ανοσογλοβουλίνων<sup>23</sup>.

Σαν παράγωγος ανθρώπινου πλάσματος, η IVIG φέρει ένα πολύ μικρό κίνδυνο αιμοποιητικής μόλυνσης. Μολονότι σπάνιες, οι παρενέργειες της περιλαμβάνουν οξέωση νεφρικών

σωληναρίων, θρομβοεμβολικά επεισόδια, ασηπτική μηνιγγίτιδα και εξάνθημα. Η IVIG έχει εφαρμοσθεί ελάχιστα και οι περισσότεροι οργανισμοί συστήνουν τη χρήση της μόνο στη θεραπεία ασθενειών όπου έχει αποδειχθεί όφελος<sup>23</sup>.

## **II. Αντιικοί Παράγοντες**

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες στρατηγικές θεραπείας οι οποίες στοχεύουν ιούς, που προτείνονται ως αιτίες του αυτισμού, του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης, της Διαταραχής Αδυναμίας Συγκέντρωσης/ Υπερδραστηριότητας, και άλλων χρόνιων διαταραχών. Οι υπερασπιστές της θεραπείας νευρο-ανοσοποιητικής προσέγγισης αναγνωρίζουν ότι η ερευνητική βιβλιογραφία δε έχει, προς το παρόν, αναγνωρίσει το μηχανισμό ή τους συγκεκριμένους ιούς που ενδεχομένως ευθύνονται για τα νευρολογικά συμπτώματα. Εντούτοις, αντιπαραθέτουν ότι η κλινική πρακτική υποστηρίζει τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες. Δεν έχουν αναγνωρισθεί, μέσω ανασκοπήσεων, η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτιστικών παιδιών με μακροπρόθεσμη χρήση valacyclovir ή άλλων αντιικών παραγόντων. Επιπλέον, υπάρχει ανησυχία σχετικά με τη χρόνια χορήγηση τέτοιων παραγόντων και την καταστολή του μυελού των οστών. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, πονοκέφαλο, ζαλάδα, κοιλιακό πόνο και κατάθλιψη. Τέλος, επιπρόσθετη ανησυχία έχει διατυπωθεί αναφορικά με ότι τα αντισώματα της μυελίνης, πιθανά αποτελούν μια μη ειδική απάντηση σε μόλυνση και δεν αντικατοπτρίζουν ειδική νευρική βλάβη σχετιζόμενη με τον αυτισμό<sup>23</sup>.

## **III. Actos (πιογλιταζόνη)**

Η πιογλιταζόνη έχει πολλαπλές δράσεις, περιλαμβανομένης της ικανότητας να περιορίζει τη φλεγμονή. Μια ανοιχτή μελέτη για την πιογλιταζόνη σε 15 παιδιά με αυτισμό, διάρκειας 3-4 μηνών, επέδειξε ουσιαστική βελτίωση στην ευερεθιστότητα, το λήθαργο, τις στερεοτυπικές συμπεριφορές και την υπερδραστηριότητα, με μεγαλύτερο όφελος στα μικρότερα παιδιά. Οι δόσεις ήταν 30mg για τα μικρότερα και 60mg για τα μεγαλύτερα παιδιά (Boris et al. 2007)<sup>38</sup>.

## **IV. Χαμηλή δόση ναλτρεξόνης**

Υπάρχουν 14 κλινικές δοκιμές ναλτρεξόνης σε παιδιά με αυτισμό. Μια ανασκόπηση τους ανέφερε ότι η ναλτρεξόνη έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα σε δόσεις κυμαινόμενες από 0,5 έως 2mg/κilog/μέρα και βρέθηκε να είναι κυρίως αποτελεσματική στον περιορισμό της

συμπεριφοράς αυτοτραυματισμού. Υποστήριξε ακόμη ότι ενδέχεται να εξασθενεί την υπερδραστηριότητα, την ταραχή, της ευερεθιστότητα, τα ξεσπάσματα θυμού και τις στερεότυπες συμπεριφορές, ενώ η μόνη αναφερόμενη παρενέργεια φάνηκε να είναι μια προσωρινή καταπράυνση/ νάρκωση (Elchaar et al. 2006).

Έχει προταθεί ότι χαμηλή δόση ναλτρεξόνης, των 3-5mg/μέρα περίπου (πολύ χαμηλότερη δηλαδή από τις δόσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω) μπορεί να ωφελήσει τα παιδιά με αυτισμό και να βοηθήσει τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού τους συστήματος. Φυσικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα<sup>38</sup>.

### **III. Σχηματισμός Δαχτυλιδιού Μεταλλικών Ιόντων: DMSA, Λιποϊκό Οξύ, Λασπόλουτρα και Φυσικοί Παράγοντες Σχηματισμού Δαχτυλιδιού**

Το διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ (DMSA) είναι παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πρακτική για το σχηματισμό δαχτυλιδιού μόλυβδου και άλλων βαρέων μετάλλων. Αν και αποτελεσματικός στην απομάκρυνση του μόλυβδου από την αιματική κυκλοφορία και την περιφέρεια, έρευνες επαναξιολόγησης (follow up) δεν παρουσίασαν ανάλυση των επιδράσεων στα δευτερογενή νευροαναπτυξιακά προβλήματα [Dietrich et al., 2004]<sup>39</sup>. Παράγοντες σαν το DMSA χρησιμοποιούνται σε μια προσπάθεια απομάκρυνσης του υδράργυρου, ο οποίος θεωρείται ότι παραμένει με τη μορφή διαλύματος μεταλλικού ιόντος στον ιστό, έπειτα από τον εμβολιασμό σε πολύ νεαρή ηλικία παιδιών με αυτισμό. Δεν υπάρχουν, μέχρι τώρα, δημοσιεύσεις ανασκοπήσεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα τέτοιων παραγόντων στη θεραπεία του αυτισμού. Ο φυσικός σχηματισμός δαχτυλιδιού μεταλλικού ιόντος με χρήση λασπόλουτρων ή διατροφικών συμπληρωμάτων φυτικών ινών και η αύξηση του με αντιοξειδωτικά δεν έχουν εκτιμηθεί με βιβλιογραφική ανασκόπηση. Νεφρική και ηπατική τοξικότητα πρέπει να ελέγχονται με DMSA. Σε απουσία διαγνωσμένης επιβάρυνσης από βαρέα μέταλλα, δεν υπάρχει λόγος χρήσης αυτού του είδους θεραπείας εκτός ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Βάση των σχετικών με δηλητηρίαση από μόλυβδο στοιχείων, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η νευρολογική βλάβη δεν είναι πιθανό να επηρεάζεται από σχηματισμό δαχτυλιδιού σε μεταγενέστερο χρόνο<sup>39</sup>.

#### **4.2.1.2 Λειτουργία Γαστρεντερικού**

Φαίνεται ότι κάποια παιδιά με αυτισμό έχουν αυξημένη συχνότητα συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό, όπως διάρροια, δυσκοιλιότητα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, για τα οποία οι γονείς θα αναζητήσουν ιατρική βοήθεια. Αν και η ανασκόπηση της σχετικής

επιδημιολογικής βιβλιογραφίας δεν υποστηρίζει αυτή την άποψη (Black et al., 2002, Kuddo and Nelson, 2003), οι σχετικές υποστηρικτικές αναφορές είναι πολυάριθμες (Horvath et al., 1999, Horvath and Perman, 2002) . Από τα παιδιά που συναντώνται σε κλινικές τριτοβάθμιας φροντίδας για το φάσμα της αυτιστικής διαταραχής, το 24% είχε ιστορικό τουλάχιστον ενός χρόνιου γαστρεντερικού συμπτώματος<sup>23</sup>. Πιθανές αιτιολογήσεις για τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι γενετικοί, εμβρυολογικοί, νευρολογικοί ή ανοσοποιητικοί παράγοντες. Δοσμένων των παρατηρήσεων που αφορούν τη γαστρεντερική λειτουργία και την στροφή της προσοχής στη διατροφή, πολλές βιολογικές θεραπείες περιλαμβάνουν συγκεκριμένη διαίτα και μεθόδους τροποποίησης της εντερικής λειτουργίας.

### **I. Πεπτικά Ένζυμα**

Με την υπόθεση υποκείμενης γαστρεντερικής δυσλειτουργίας, περιλαμβανομένης της δυσαπορρόφησης και της ημιτελούς αποικοδόμησης των πεπτόμενων βιταμινών, τα πεπτικά ένζυμα χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στην πεπτική διαδικασία και να απομακρύνουν τοξικά μείγματα («εξωρφίνες») από το γαστρεντερικό σύστημα. Οι *Brudnak et al* πραγματοποίησαν μια ανοιχτή κλινική δοκιμή, με ένα τυποποιημένο συνδυασμό ενζύμων (EnzymAid™) και προβιοτικού παράγοντα (*acidophilus*), την οποία και ολοκλήρωσαν τα 29 από τα 46 άτομα του δείγματος<sup>40</sup>. Οι λόγοι αποχώρησης που παρουσιάστηκαν ήταν προσωπικά θέματα, έλλειψη νοστιμιάς του φαρμακευτικού μείγματος και συμπεριφορικές ή ιατρικές παρενέργειες. Σημειώνεται ότι το 40% του δείγματος ήταν ήδη σε μια διαίτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης. Τα αποτελέσματα συνιστούσαν εκτιμήσεις παρατηρητών που ήταν ενήμεροι της θεραπευτικής μεθόδου. Οι ερευνητές αναφέρουν μια θετική τάση για κάθε παράμετρο. Παρά την έλλειψη στοιχείων που να επιβεβαιώνουν κάτι τέτοιο, βοηθητικά ή πεπτικά ένζυμα φαίνεται να χρησιμοποιούνται συχνά. Ωστόσο, όπως αναφέρεται και παραπάνω, υπάρχουν ελάχιστα αξιόπιστα στοιχεία και το 15% περίπου των εξεταζομένων βίωσαν ανεπιθύμητες παρενέργειες<sup>23</sup>.

### **II. Αντιβιοτική Θεραπεία**

Ανέκδοτες αναφορές σχετικά με την αναγνώριση αυτιστικών συμπτωμάτων μετά από χρήση αντιβιοτικών, οδήγησαν τους Sandler et al να προτείνουν ότι μια αλλοίωση της εντερικής μικροχλωρίδας ίσως να έχει συμμετάσχει στα συμπτώματα του αυτισμού<sup>41</sup>. Όταν τα κόπρανα αυτιστικών παιδιών συγκρίθηκαν με αυτά παιδιών χωρίς αυτισμό, η αποίκιση με είδη

κλωστριδίων παρουσίαζε διαφορές<sup>42,43</sup>. Προτείνεται η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της τροποποιημένης κολονικής μικροχλωρίδας και των νευρολογικών συμπτωμάτων, στη βάση τοξινών και / ή μεταβολή της ακεραιότητας του εντερικού τοιχώματος.

Η από του στόματος βανκομυκίνη (αντιβιοτικό) χορηγήθηκε σε 11 παιδιά με κάποια διαταραχή από το φάσμα του αυτισμού, τα οποία είχαν ιστορικό συμπεριφορικής επιδείνωσης και διάρροιας<sup>41</sup>. Οι εξεταζόμενοι παράμετροι περιελάμβαναν τυφλές βιντεοσκοπημένες εκτιμήσεις και μη τυφλές αποτιμήσεις της συμπεριφοράς και επικοινωνίας. Τα 8 από τα 11 παιδιά παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Τα δείγματα κοπράνων πριν την παρέμβαση περιείχαν λιγότερα *Peptostreptoccal* είδη από τους ενήλικες της ομάδας ελέγχου. Η βανκομυκίνη παρέχει μεγάλη κάλυψη για τα αναερόβια βακτήρια. Μια γνωστή παρενέργεια είναι η κολίτιδα. Η ευρεία χρήση του αντιβιοτικού αυτού αποδοκιμάζεται, προκειμένου την αποφυγή ανθεκτικών βακτηριακών γενών.

### **III. Μυκητοκτόνα Φάρμακα**

Υπάρχουν αρκετές, συνταγογραφούμενες και μη, μυκητοκτόνες φαρμακευτικές αγωγές, και σε κάποιες περιπτώσεις χρειάζεται να δοκιμαστούν αρκετές μέχρι να βρεθεί κάποια αποτελεσματική για κάποιο συγκεκριμένο γένος ή ζύμη. Το ασφαλέστερο είναι το Nystatin, διότι δεν απορροφάται. Ωστόσο, πολλά είδη ζύμης είναι πλέον ανθεκτικά σε αυτό. Τα Diflucan, Sporanox, Lamisil, και Nizoral αποτελούν εναλλακτικές στις οποίες η ζύμη είναι λιγότερο πιθανό να έχει αναπτύξει ανθεκτικότητα. Ωστόσο, απορροφώνται στο σώμα και έχουν μια πολύ μικρή πιθανότητα να υπερφορτώσουν το συκώτι και συνεπώς τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται συχνά εάν τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα<sup>38</sup>.

#### **4.2.1.3 Ρύθμιση Κεντρικών Νευροδιαβιβαστών και Νευροπεπτιδίων**

##### **I. Μελατονίνη**

Η μελατονίνη αποτελεί ακόμη μια CAM προς την οποία στρέφεται τελευταία το ενδιαφέρον της διαχείρισης των προβλημάτων ύπνου στις αναπτυξιακές διαταραχές. Τέσσερις RCTs έχουν διεξαχθεί οι οποίες υποδηλώνουν ότι η μελατονίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση της υπνηλίας, ή στον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη του ύπνου, σε παιδιά με σοβαρά προβλήματα ύπνου και αναπτυξιακές διαταραχές<sup>35,44</sup>. Υπάρχει μόνο μια ανοιχτή δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε ένα πληθυσμό με ομοιογενή διάγνωση κάποιας ASD<sup>35</sup>. Οι *Paavonen et al* ανίχνευσαν μια στατιστικά σημαντική μείωση στην υπνηλία με χρήση μελατονίνης σε 15 παιδιά

με αυτισμό<sup>35</sup>. Οι ανεπιθύμητες δράσεις της μελατονίνης που γενικά αναφέρονται είναι ήπιες και περιλαμβάνουν: πονοκέφαλο, ζαλάδα, ναυτία, νύστα, αν και μια αύξηση στη συχνότητα κρίσεων σε επιρρεπή παιδιά, αναφέρεται συχνά. Υπάρχει πάντως ανάγκη για διεξαγωγή κλινικών δοκιμών μελατονίνης σε μεγαλύτερο και πιο συγκεκριμένο πληθυσμό, προτού να προκύψουν ακλόνητα συμπεράσματα σχετικά με την χρήση της σε αυτιστικά παιδιά.

#### **4.2.2 Μη Βιολογικές Θεραπείες**

Πολλές από τις συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες δεν είναι βιολογικές, αλλά επικαλούνται τροποποιήσεις σε φυσιολογικές διαδικασίες βασιζόμενες στην κίνηση, το άγγιγμα, τη μάλαξη και άλλες αισθητηριακές εμπειρίες.

#### **I. Εκπαίδευση Ακουστικής Ολοκλήρωσης**

Οι γλωσσικές διαταραχές σε παιδιά με αυτισμό συχνά αποτελούν επιπλοκές δυσκολιών στην ακουστική αντίληψη. Η οξεία ακοή (υπερακοοία) ή η ευαισθησία στον ήχο αποτελούν συχνό σύμπτωμα των παιδιών με κάποια διαταραχή του αυτιστικού φάσματος και μπορεί να προκαλέσουν ταραχή. Η Εκπαίδευση Ακουστικής Ολοκλήρωσης χρησιμοποιεί επαναλαμβανόμενη έκθεση σε τροποποιημένους ήχους μέσω ακουστικού, προκειμένου να «επανεκπαιδεύσει» το αυτί και τον κεντρικό μηχανισμό ακοής<sup>23</sup>.

Εξαιτίας συγχητικών παραγόντων από άλλες ποικίλες παρεμβάσεις στα αυτιστικά άτομα, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για την κλινική επίδραση της εκπαίδευσης<sup>45</sup>. Έρευνες που περιλαμβάνουν μια προσποιητή ακουστική διαδικασία ως μέθοδο ελέγχου, δεν έχουν καταφέρει να ανιχνεύσουν κάποιο όφελος από την Εκπαίδευση Ακουστικής Ολοκλήρωσης αναφορικά με βασικά χαρακτηριστικά του αυτισμού ή τη γενική συμπεριφορά (Sinha Y. et al. 2004).

#### **II. Οπτικομετρία Συμπεριφοράς**

Πολλά άτομα με αυτισμό έχουν στερεοτυπικές συμπεριφορές σχετικές με την οπτική εξονυχιστική εξέταση ή επιθεώρηση της περιφέρειας του οπτικού τους πεδίου. Έχει αναφερθεί υποκειμενική βελτίωση στη συμπεριφορά αυτιστικών παιδιών με χρήση πρισματικών φακών (Kaplan M. et al. 1998).



### **III. Θεραπευτική Μάλαξη Παρασυμπαθητικού**

Θεραπευτικό άγγιγμα και μάλαξη έχουν ανεπίσημα συσχετιστεί με βελτίωση της συμπεριφοράς. Συχνά χρησιμοποιείται ως μέρος ενός συνολικού αισθητηριακού προγράμματος σε ακαδημαϊκό περιβάλλον. Ο μαλάκτης του παρασυμπαθητικού δηλώνεται ότι είναι ικανός να αισθανθεί με το άγγιγμα, υγρά κύματα του νωτιαίου υγρού και να τα χειριστεί επιδέξια (να τα μαλάξει). Αντικειμενική μέτρηση υποδηλώνει ότι είναι απίθανο οι ανθρώπινες αισθήσεις να ανιχνεύσουν αλλαγές πιέσεις στην επιφάνεια του δέρματος. Πάντως, αν και ο μηχανισμός είναι απίθανο να είναι σωστός, πιθανά το άγγιγμα και οι συνθήκες της θεραπείας καταλήγουν σε επίδραση στη συμπεριφορά<sup>23</sup>.

### **IV. Διευκολυνόμενη Επικοινωνία**

Η διευκολυνόμενη επικοινωνία δε θα πρέπει να συγχέεται με την αυξητική επικοινωνία. Πολλοί άνθρωποι με αυτισμό παρουσιάζουν ελάχιστη χρήση γλώσσας, ωστόσο μπορούν να επικοινωνήσουν μέσω ανεξαρτητοποιημένης χρήσης καρτών με εικόνες, μηχανογραφημένα σχέδια ή σήματα. Η διευκολυνόμενη επικοινωνία αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη παρέμβαση, όπου το χέρι του ατόμου (που στερείται ή έχει πολύ περιορισμένες προφορικές ικανότητες) οδηγείται φυσικά να χρησιμοποιήσει μηχανογραφημένα ή άλλα σχέδια προκειμένου να συλλαβίσει<sup>23</sup>. Αν και αρχικά, αυτή η μέθοδος διευκόλυνσης της επικοινωνίας χαιρετήθηκε με ενθουσιασμό, αντικειμενική ανάλυση επέδειξε ότι εάν ο καθοδηγητής οδηγεί το άτομο χωρίς το ίδιο να μαθαίνει ανεξάρτητη χρήση των μέσων επικοινωνίας, η επικοινωνία είναι πολύ πιθανό να είναι υποσυνείδητη καθοδήγηση από τον ενήλικα σύντροφο [Mostert, 2001].

## **Μέρος Δεύτερο**

### **Διατροφικές Προσεγγίσεις Θεραπείας και Προτεινόμενοι Υποκείμενοι Μηχανισμοί**

## 5 Εισαγωγή

### I. Στοιχεία για τη χρήση διατροφικών παρεμβάσεων

Η έρευνα αποκαλύπτει πως μια εκτεταμένη γκάμα συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών, και διατροφικών παρεμβάσεων συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται σήμερα στον κλασσικό αυτισμό. Μια έρευνα των *Levy et al* έδειξε ότι πάνω από το 30% των αυτιστικών παιδιών χρησιμοποιεί κάποιας μορφής CAM<sup>46</sup>, ενώ η Επιτροπή για τα Παιδιά με Δυσλειτουργίες (The Committee on Children with Disabilities) ανέφερε ότι το αντίστοιχο ποσοστό για τα αυτιστικά παιδιά στις ΗΠΑ φτάνει το 50%. Οι *Levy και Human* (2002) υποστηρίζουν πως από 121 οικογένειες που εξετάστηκαν, 56% έχουν δοκιμάσει περιοριστικές δίαιτες και 61% συμπληρώματα βιταμινών στο αυτιστικό παιδί τους. Αυτός ο ισχυρισμός υποστηρίζεται και από τους *Green et al* (2006) οι οποίοι πραγματοποιώντας μια έρευνα μέσω internet ανακάλυψαν ότι το 27% 552 γονέων με παιδιά με κλασσικό αυτισμό, χρησιμοποιούσαν διατροφικές παρεμβάσεις και το 43%, του ίδιου δείγματος, συμπληρώματα βιταμινών. Επίσης, οι *Witwer και Lecavalier* (2005) εξέτασαν τα είδη και τα ποσοστά θεραπειών σε 353 παιδιά με ASD, και κατέληξαν ότι το 15.5% ακολουθούσε τροποποιημένη διαίτα και το 17.3% είχε λάβει κάποιο είδος ειδικά σχεδιασμένης βιταμίνης ή συμπληρώματος<sup>35</sup>. Μια σχετική εκτίμηση του Ερευνητικού Κέντρου Ποιοτικής Χρήσης της Ιατρικής και Φαρμακευτικής (Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre) στο Πανεπιστήμιο την Νότιας Αυστραλίας, απευθύνθηκε σε 40 Αυστραλιανούς θεράποντες ιατρούς παιδιών με AD και τους ζήτησε για να αξιολογήσουν τη χρήση CAMs και διατροφικών παρεμβάσεων. Η εκτίμηση αυτή κατέληξε ότι το 87% από τις οικογένειες είχε δοκιμάσει στο παρελθόν ή χρησιμοποιούσε κατά τη διάρκεια της εν λόγω μελέτης κάποιας μορφής CAM και/ ή κάποια διατροφική παρέμβαση<sup>47</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μισές οικογένειες (50%) ανέφεραν χρήση 2-10 διαφορετικών τύπων CAMs στο αυτιστικό παιδί τους.

Ο περιορισμός της πρόσληψης καζεινής και/ ή γλουτένης από τη διαίτα παιδιών με AD αναφέρεται ως ευρέως χρησιμοποιούμενη παρέμβαση για τη βελτίωση των συμπεριφορικών συμπτωμάτων (Garvey J. 2002, Lucarelli S. et al. 1995). Έχει θεωρηθεί ότι η μη φυσιολογική εντερική διαπερατότητα, προκαλεί επιλεκτική απορρόφηση των προς χώνευση εξωγενών πεπτιδίων και επιδεινώνει τα συμπτώματα του κλασσικού αυτισμού. Μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί δύο RCTs για την εξέταση της αποτελεσματικότητας των ελεύθερων γλουτένης και

καζεΐνης διαιτών<sup>35</sup>. Τα αποτελέσματα τους είναι αντικρουόμενα. Οι *Knivnsberg et al* (2002) κατέδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση σε ποικιλία αυτιστικών συμπεριφορών και γνωρισμάτων, στη μη προφορική γνώση και σε κινητικές δεξιότητες στην ομάδα διαιτητικής παρέμβασης. Το δείγμα αποτελείτο από 20 παιδιά. Αντίθετα, οι *Elder et al* (2006) δεν βρήκαν καμιά διαφοροποίηση στα αποτελέσματα μεταξύ της ομάδας των αυτιστικών και της ομάδας των φυσιολογικών παιδιών. Το δείγμα αυτής της έρευνας αποτελούσαν 15παιδιά.

Άλλες δίαιτες που έχει θεωρηθεί ότι μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις είναι οι δίαιτες περιορισμού σαλικυλικών, χρωστικών των τροφίμων, ζύμης και απλών σακχάρων (*Knivnsberg AM. et al. 1995*). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επιστημονικά τεκμήρια που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα τέτοιων διατροφικών παρεμβάσεων στα πλαίσια της θεραπείας του αυτισμού σε παιδιά. Όταν τίθενται, λοιπόν, σε εφαρμογή διατροφικές παρεμβάσεις, είναι σημαντικό να εξασφαλίζεται ότι η περιοριστική δίαιτα δεν δημιουργεί διατροφικές ελλείψεις.

## **II. Άλλες προσεγγίσεις θεραπείας**

Συνολικά, έχουν πραγματοποιηθεί περίπου 22 δημοσιεύσεις βασικών ερευνών που μελετούν τη χρήση της σεκρετίνης σε παιδιά με αυτισμό. Σύμφωνα με μια *Cochrane* συστηματική ανασκόπηση των RCTs, που μελετούν τη χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης σεκρετίνης σε ASD, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν θετικές επιδράσεις<sup>48</sup>.

Υπάρχουν μερικές έρευνες που υποδεικνύουν αυξημένα επίπεδα βαρέων μετάλλων στον πληθυσμό των ατόμων με αυτισμό (*Lonsdale D. et al. 2005, Fido A. and Al-Saad S. 2002*). Υπάρχει μια άποψη που υποστηρίζει ότι ο αυτισμός προκαλείται από σταδιακή αύξηση των βαρέων μετάλλων, όπως μολύβδου, υδραργύρου και αρσενικού στο σώμα, καθώς υπάρχουν ορισμένες ομοιότητες μεταξύ τοξικότητας από τέτοια μέταλλα και αυτισμού<sup>49</sup>. Επίσης, έχει υποτεθεί ότι η διθειούχος τετραϋδροφουρφουρυλο-θειαμίνη (TTFD) προάγει την απέκκριση και των 4 σουλφυδριλό-αντιδρώντων τοξικών μετάλλων: υδράργυρος, κάδμιο, αρσενικό και μόλυβδος, και ως τέτοια χρησιμοποιείται σαν ένας παράγοντας σχηματισμού δαχτυλιδιού μεταλλικών ιόντων σε παιδιά με αυτισμό. Μέχρι σήμερα, μόνο μια ανοιχτή δοκιμή που εκτιμά την χρήση της TTFD σε παιδιά με αυτισμό έχει δημοσιευθεί, και παρόλο που κατέγραψε οφέλη στους συμμετέχοντες, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν την χρήση της (*Fido A. and Al-Saad S. 2002*). Άλλες μορφές θεραπείας μέσω σχηματισμού δαχτυλιδιού μεταλλικών ιόντων δεν έχουν μελετηθεί επιστημονικά και δεν έχουν αποδειχθεί αδιαμφισβήτητα αποτελεσματικές και ασφαλείς στη χρήση τους στον κλασικό αυτισμό<sup>35</sup>. Κάποιες μορφές τέτοιας

θεραπείας, επιπλέον, έχει γνωστοποιηθεί ότι προκαλούν μια γκάμα παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένων της ηπατοτοξικότητας και της αναφυλαξίας<sup>35</sup>.

Οι μεταλλοθειονίνες αποτελούν φυσιολογικές πρωτεΐνες, που βοηθούν στη ρύθμιση των επιπέδων των οξειδοαναγωγικά ενεργών μετάλλων μέσα στο σώμα. Αυτά τα μέταλλα, όπως ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του νευρικού συστήματος, ενώ ταυτόχρονα συμμετέχουν στη δημιουργία τοξικών ελευθέρων ριζών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ιστική βλάβη στον εγκέφαλο. Επιπλέον, αυτές οι πρωτεΐνες αναπτύσσουν την πρώτη γραμμή άμυνας στον οργανισμό ενάντια σε τοξικά βαρέα μέταλλα, καθώς η δομή τους ενσωματώνει πολλαπλές σουλφυδριλικές ομάδες<sup>35</sup>. Συνεπώς, θεωρητικά η χρήση 'προαγωγών μεταλλοθειονίνης' θα μπορούσε να ωφελήσει τα αυτιστικά παιδιά, αν και υπάρχει έλλειψη ακλόνητων στοιχείων που να υποστηρίζουν τη χρήση τους.

Η γλουταθειόνη αποτελεί ένα σημαντικό τριπεπτίδιο με ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, και ταυτόχρονα συστατικό πολλών σωματικών διαδικασιών, όπως της σύνθεσης DNA και πρωτεϊνών, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την ενζυμική ενεργοποίηση<sup>35</sup>. Η αναγωγική ικανότητα της γλουταθειόνης ουδετεροποιεί απευθείας τις ενεργές ελεύθερες ρίζες. Υποστηρίζεται, λοιπόν, ότι η ρύθμιση της εξωγενώς προσλαμβανόμενης γλουταθειόνης, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της επίδρασης του οξειδωτικού στρες σε παιδιά στα οποία θεωρείται ότι αυτό εμπλέκεται στην αιτιολογία της αυτιστικής συμπεριφοράς. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να στηρίζουν αυτή την υπόθεση.

Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία, ο αυτισμός μπορεί να σχετίζεται με έλλειψη ψευδαργύρου σε κάποια παιδιά. Οι *Yorbik et al* (2004) βρήκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου στο πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα 45 αυτιστικών παιδιών, όταν αυτά συγκρίθηκαν με υγιή ομάδα ελέγχου. Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στην ανοσοαπάντηση, την παραγωγή νευροδιαβιβαστών και έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ωστόσο, υπάρχει προς το παρόν έλλειψη στοιχείων που να στηρίζουν τα θεωρητικά οφέλη της λήψης συμπληρωμάτων ψευδαργύρου στον αυτισμό.

## 6 Ρύθμιση της Λειτουργίας του Γαστρεντερικού

### 6.1 Ανωμαλίες στο Γαστρεντερικό Σύστημα και Αυτισμός

Την τελευταία δεκαπενταετία, παρατηρείται ένας αριθμός αναφορών περί αυξημένης συχνότητας γαστρεντερικών (GI) συμπτωμάτων, παρατηρούμενων σε παιδιά με αυτισμό. Στα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων, η διάρροια, η δυσκοιλιότητα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, υπογάστριος πόνος, αέρια και πρήξιμο. Τα αναφερόμενα ποσοστά κυμαίνονται από 9% έως και 50%. Ενώ, αναφορές από παιδιατρικούς γαστρεντερολόγους έχουν περιγράψει GI συμπτώματα στο 46- 84% των αυτιστικών παιδιών (Horvath K. et Perman JA. 2002, Horvath K. et al. 2000, Melmed RD. et al. 2000).

Οι ενδεχόμενες αιτιολογήσεις των GI συμπτωμάτων σε παιδιά που παρουσιάζουν αυτισμό μπορεί να σχετίζονται με γενετικούς, εμβρυολογικούς, νευρολογικούς ή ανοσοποιητικούς παράγοντες. Γονίδια πρώιμης ανάπτυξης ενοχοποιημένα σε κάποιες περιπτώσεις αυτισμού, εκφράζονται και στον εγκέφαλο και στο έντερο. Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης πλάσματος είναι ένα από τα βιολογικά ευρήματα σε αυτιστικά άτομα και σε συγγενείς τους, για τα οποία υπάρχει μεγάλη συμφωνία μεταξύ των ερευνών. Την “πηγή” αυτής της σεροτονίνης είναι πιθανό να αποτελούν τα αιμοπετάλια, αλλά η σεροτονίνη αποτελεί τον κύριο νευροδιαβιβαστή που δρα στο εντερικό νευρικό σύστημα. Ο νευρικός έλεγχος της εντερικής διέλευσης μέσω του παρασυμπαθητικού νεύρου, παρέχει επίσης κεντρική εισαγωγή πληροφορίας με μια διαμόρφωση διπλής κατεύθυνσης. Αφού, οι *Wakefield et al.* ανέφεραν αυξημένο επιπολασμό λεμφοειδούς υπερπλασίας ειλεού, σε έναν αναφερόμενο πληθυσμό παιδιών που είχαν προηγούμενα διαγνωσθεί με διαβρωτική αναπτυξιακή διαταραχή, προτάθηκε ότι η έκθεση σε ιό μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοποιητική απόκριση στο κόλον, η οποία και θα μπορούσε να τροποποιήσει τη διαπερατότητα και να προκαλέσει συμπτώματα “διάτρητου εντέρου”<sup>22</sup>. Οι *D’Eufemia et al.* περιέγραψαν στοιχεία αλλοίωσης του εντερικού βλεννογόνου, μέσω μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων σε τεστ της εντερικής διαπερατότητας, όταν αυτά συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου<sup>51</sup>. Επίσης, κάποιοι ερευνητές έχουν αναφέρει παθολογικά ευρήματα, σε βιοψίες από το γαστρεντερικό σωλήνα παιδιών με αυτισμό, ενδεικτικά κάποιας ανοσολογικής εντεροπάθειας<sup>8-13</sup>. Ενώ, δύο πρόσφατες έρευνες βρήκαν υψηλότερη συχνότητα οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσων νοσημάτων σε αυτιστικά παιδιά (Sweeten TL. et al. 2003, Zimmerman AW. et al.

1999). Αυτά τα ευρήματα έχουν χρησιμοποιηθεί ως αποδείξεις για την υποστήριξη της υπόθεσης ότι ένας ανοσο-μεσολαβούμενος μηχανισμός είναι αναμειγμένος τόσο στις εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό, όσο και στις νευρολογικές και συμπεριφορικές εκδηλώσεις που συναντώνται σε κάποιες περιπτώσεις στον αυτισμό<sup>50</sup>.

Είναι, λοιπόν, συχνότερη η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών στα παιδιά με αυτισμό (συγκριτικά με παιδιά χωρίς αυτισμό); Παρά τις αναφορές υψηλότερης συχνότητας σχετιζόμενων GI συμπτωμάτων<sup>52,53</sup>, σύμφωνα με το Βρετανικό Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας (British Medical Research Council) δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που να υποδεικνύουν αυξημένο επιπολασμό των GI συμπτωμάτων στον πληθυσμό των ατόμων με κάποια διαταραχή από το φάσμα του αυτισμού (MRC Review of Autism Research, Epidemiology and Causes, December 2001), ενώ σύμφωνα με τους *Black et al.*<sup>54</sup> και τους *Kuddo και Nelson*<sup>55</sup> τα επιδημιολογικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν αυτήν την άποψη. Δυστυχώς, υπάρχουν αρκετά προβλήματα σε έναν σημαντικό αριθμό ερευνών που μελετούν αυτά τα θέματα. Παραδείγματος χάριν, οι περισσότερες από τις έρευνες διεξήχθησαν σε επιλεγμένους πληθυσμούς και δεν είχαν αντιστοιχισμένες με το δείγμα ομάδες ελέγχου. Επίσης, δεν είναι ξεκάθαρο το κατά πόσο αυτή η αναφερόμενη αυξημένη συχνότητα εκδηλώσεων από το γαστρεντερικό, αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του αυτισμού ή είναι αντιπροσωπευτική και άλλων αναπτυξιακών διαταραχών.

Για τους γονείς και τους θεραπευτές των παιδιών με αυτισμό, η φύση και η θεραπεία GI διαταραχών έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ασχέτως εάν αποτελούν ιδιαίτερα κοινές διαταραχές. Όμως, αυτό που έχει ενδιαφέρον για την κατανόηση της συνολικής συμπτωματολογίας του αυτισμού, είναι η κατανόηση του κατά πόσο η εντερική παθολογία εμφανίζεται με σχετικά υψηλότερη συχνότητα στον αυτισμό. Εάν υπάρχει αυξημένος επιπολασμός GI συμπτωμάτων, τότε αυτοί οι παράγοντες προστίθενται στη λίστα των χαρακτηριστικών για τα οποία μια βιολογική θεωρία για τον αυτισμό θα πρέπει να εκτιμηθεί και μέσω αυτής, ίσως, προκύψουν αιτίες παθογένεσης του συνδρόμου. Παραδείγματος χάριν, το βασεοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP), ένα νευροπεπτιδίο, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στο έντερο, καθώς επίσης στον ύπνο και την ανοσοποιητική λειτουργία. Εάν κάποια ανωμαλία στο VIP αποτελεί μια αιτία της εντερικής δυσλειτουργίας στον αυτισμό, αυτό ενδέχεται να υποδεικνύει πιθανά μονοπάτια για τη θεραπεία των GI συμπτωμάτων και, ίσως, και της ίδιας της διαταραχής γενικότερα. Συνεπώς, για τη γενίκευση υποθέσεων που παρέχουν την ικανότητα ελέγχου, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε εάν τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό εμφανίζονται με

μεγαλύτερη συχνότητα στο φάσμα του αυτισμού ή σε κάποια υποκατηγορία του, από ότι σε υγιή παιδιά ή σε παιδιά με άλλους τύπους νευρολογικών διαταραχών.

## **6.2 Η Συχνότητα των Γαστρεντερικών Συμπτωμάτων στο Φάσμα της Διαταραχής του Αυτισμού**

Το 1998 οι Wakefield et al. διενέργησαν την πρώτη έρευνα με σκοπό την εύρεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ αυτισμού και γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Εξετάσθηκαν εντατικά 12 παιδιά διαγνωσμένα με αυτισμό (regressive autism) τα οποία παρουσίαζαν μια ποικιλία GI συμπτωμάτων, περιλαμβανομένων υπογάστριου πόνου, διάρροιας και πρήξιματος<sup>22</sup>. Ενδοσκόπηση του κατώτερου τμήματος του γαστρεντερικού σωλήνα, αποκάλυψε ότι 10 στα 12 παιδιά (83%) επιδείκνυαν λεμφοειδή οζώδη υπερπλασία ειλεού (ileal lymphoid nodular hyperplasia-LNH). Τα λεμφικά οζίδια αποτελούν συμπυκνωμένα σώματα που εντοπίζονται κάτω από το βλεννογόνο του εντέρου και περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Τα υγρά που απορροφούνται από την εντερική κοιλότητα, μέσω της δράσης των απορροφητικών επιθηλιακών κυττάρων, φιλτράρονται μέσω των λεμφικών όζων και παράγονται αντισώματα. Από τα 12 παιδιά, τα 8 (67%) επέδειξαν επιπρόσθετα ανωμαλίες στο βλεννογόνο που περιελάμβαναν κοκκώδεις σχηματισμούς, απώλεια αγγειακού προτύπου και ανομοιόμορφη ερυθρότητα (μη ειδική κολίτιδα). Τα ευρήματα υποστηρίχθηκαν από ιστολογικές εξετάσεις (βιοψία του βλεννογόνου). Μαγνητική τομογραφία του φλοιού του εγκεφάλου (MRI) και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) δεν αποκάλυψαν κάποια νευρολογική ανωμαλία στα παιδιά.

Σε μια πιο πρόσφατη δημοσίευση (2000), οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν τις παρατηρήσεις τους σε ένα διευρυμένο γκρουπ 60 παιδιών, προσβεβλημένων όλων από αναπτυξιακές διαταραχές<sup>21</sup>. Το δείγμα περιελάμβανε 50 παιδιά διαγνωσμένα με αυτισμό (μεταξύ των οποίων και τα 12 παιδιά της αρχικής έρευνας), 5 παιδιά με το σύνδρομο Asperger (αυτισμός χωρίς νοητική καθυστέρηση), 2 παιδιά με αποσυνθετική διαταραχή (disintegrative disorder), 1 παιδί με ADHD, 1 με σχιζοφρένεια και 1 με δυσλεξία. Τα 59 από τα 60 παιδιά είχαν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου υπογάστριου πόνου, δυσκοιλιότητα, διάρροια και πρήξιμο. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα μιας ομάδας ελέγχου 37 μη αυτιστικών παιδιών με παρόμοια γαστρεντερικά συμπτώματα. Παρατηρήθηκε λεμφοειδής οζώδης υπερπλασία του ειλεού (ileal LNH) στο 93% των προσβεβλημένων παιδιών, ενώ στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε στο 14,3% των παιδιών. Λεμφοειδής οζώδης υπερπλασία στο κόλον



ήταν παρούσα στο 30% των προσβεβλημένων και στο 5,4% των μη αυτιστικών παιδιών. Οζώδης υπερπλασία της εντερικής λέμφου βρέθηκε στο 88.5% των βιοψιών που έγιναν στα προσβεβλημένα παιδιά. Οξεία φλεγμονή του ειλεού (ileitis) παρατηρήθηκε στο 8% και χρόνια φλεγμονή στο κόλον (κολίτιδα) στο 88% των αυτιστικών παιδιών. Οι συγγραφείς χαρακτήρισαν την παθολογία ως “μια καινούργια μεταβλητή της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, η οποία στερείται ειδικών διαγνωστικών χαρακτηριστικών τόσο από τη νόσο του Crohn, όσο και από ελκώδη κολίτιδα”. Σύμφωνα με ένα σχόλιο στη δημοσίευση του Wakefield, οι *Sabra et al* υποστήριξαν πανομοιότυπη παθολογία (LNH) στον τελικό ειλεό 2ατόμων διαγνωσμένων με τροφικές αλλεργίες και ADHD.

Οι *Horvath et al*<sup>52</sup> πραγματοποίησαν παρόμοιες ενδοσκοπικές εξετάσεις (με βιοψία), για να εξετάσουν το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα 36 παιδιών διαγνωσμένων με αυτισμό που ταυτόχρονα βίωναν υπογάστριο πόνο, χρόνια διάρροια, πρήξιμο, διακοπτόμενο ύπνο ή ανεξήγητη ευερεθιστότητα. Τα μη φυσιολογικά ευρήματα αφορούν γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε 25 παιδιά (69%), χρόνια γαστρίτιδα σε 15 παιδιά (42%) και χρόνια δωδεκαδαχτυλίτιδα σε 24 παιδιά (67%). Χαμηλή δραστηριότητα των πεπτικών ενζύμων των υδατανθράκων παρατηρήθηκε σε 21 παιδιά (58%), ενώ 27 (75%) επέδειξαν αυξημένη εξωκρινή έκκριση χολής ύστερα από ενδοφλέβια διαχείριση της γαστρεντερικής ορμόνης σεκρετίνη. Η σεκρετίνη που αποτελεί μια πεπτιδική ορμόνη η οποία απελευθερώνεται από ενδοκρινή κύτταρα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου, προωθεί την έκκριση διττανθρακικού νατρίου και νερού από το πάγκρεας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η έρευνα περιγράφει την τροποποιημένη λειτουργία στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα στα αυτιστικά παιδιά, ενώ η οζώδης λεμφοειδής υπερπλασία που περιγράφεται από τους *Wakefield et al*<sup>21,22</sup> παρατηρήθηκε στο κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου (ειλεός).

Τα αποτελέσματα από αυτές τις διαφορετικές έρευνες στο σύνολο τους υποδηλώνουν ότι σημαντική και εκτεταμένη γαστρεντερική παθοφυσιολογία μπορεί να συνοδεύει τον αυτισμό, τουλάχιστον σε ένα υποσύνολο των ασθενών. Ενδεχόμενα η παθολογία του γαστρεντερικού παίζει κάποιο ρόλο στην αιτιολογία του αυτισμού ή αποτελεί απλά μια δευτερογενή συνέπεια της διαταραχής. Καμία από αυτές τις προαναφερθείσες έρευνες, ωστόσο, δεν προσπάθησε να περιλάβει έναν γενικευμένο πληθυσμό παιδιών με αυτισμό, αλλά βασίστηκε για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της σε συγκεκριμένους πληθυσμούς αυτιστικών παιδιών, όπου γαστρεντερικά συμπτώματα συνυπήρχαν. Για το λόγο αυτό, τα αποτελέσματά τους -αν και παρέχουν στοιχεία για μια συσχέτιση μεταξύ των αυτιστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων

από το γαστρεντερικό σωλήνα, και έχουν αυξήσει τη γνώση σχετικά με τα γαστρεντερικά προβλήματα που ενδέχεται να εμφανιστούν στα παιδιά με ASD- δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι στηρίχθηκαν σε αντιπροσωπευτικό πληθυσμό αυτιστικών ατόμων και να γενικευθούν.

Πιο πρόσφατα, οι *McDermott et al.* πραγματοποίησαν μια συγχρονική έρευνα, μέσω της οποίας συνέκριναν τον επιπολασμό (σε όλη τη διάρκεια της ζωής των εξεταζόμενων υποκειμένων) των γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε 50 παιδιά με διαταραχή του αυτιστικού φάσματος, με τον αντίστοιχο επιπολασμό σε 2 ομάδες ελέγχου αντιστοιχισμένες για ηλικία, φύλο και εθνικότητα- η πρώτη αποτελείται από 50 παιδιά με φυσιολογική ανάπτυξη (TD) και η δεύτερη από 50 παιδιά με άλλες αναπτυξιακές ανεπάρκειες (DDs)<sup>56</sup>. Επιπλέον, εξέτασαν τη σχέση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων με ένα οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου. Ο σχεδιασμός και οι διαδικασίες της έρευνας εγκρίθηκαν από το Ιατρικό Κέντρο Montefiore, το Ιατρικό Κέντρο Jacobi και το Κολέγιο Ιατρικής Άλμπερτ Αϊνστάιν. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αυτιστικά παιδιά παρακολουθούνταν από τα προγράμματα παιδιατρικής νευρολογίας και αναπτυξιακής παιδιατρικής του Κολεγίου Ιατρικής Άλμπερτ Αϊνστάιν. Η έρευνα αυτή δεν αφορά αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού παιδιών με ASD, αλλά την υποκατηγορία αυτών που συναντώνται σε ιδρύματα όπως τα ανωτέρω. Η διάγνωση του αυτισμού έγινε μέσω του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV-TR) criteria και της Childhood Autism Rating Scale (CARS) για επιβεβαίωση της διάγνωσης. Η λήψη του ιστορικού γαστρεντερολογικών συμπτωμάτων έγινε μέσω μιας δομημένης συνέντευξης του ασθενή, με χρήση του Clinical Diagnostic Questionnaire for Pediatric Functional Gastrointestinal, το οποίο και βοήθησε στην κλινική διάγνωση γαστρεντερικών δυσλειτουργιών. Ενώ έγινε συμπλήρωση ερωτηματολογίου για το ιστορικό οικογενειακής αυτοανοσοαπάντησης.

Το 74% των παιδιών με αυτισμό ήταν αγόρια μέσης ηλικίας 7,6 ετών ( $\pm 3,6$ ). Ιστορικό GI συμπτωμάτων ανιχνεύθηκε στο 70% των παιδιών με ASD, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα παιδιά με φυσιολογική ανάπτυξη ήταν 28% και σε αυτά με DD 42%. Μη φυσιολογικό δείγμα κοπράνων βρέθηκε στα παιδιά με ASD (18%) συγκριτικά με τις 2 ομάδες ελέγχου (TD: 4%, DD: 2%). Η επιλεκτικότητα φαγητού εμφανίστηκε, επίσης, αυξημένη στην ομάδα ASD με ποσοστό 60% (TD: 22%, DD: 36%). Οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσης νόσου αναφέρθηκε στο 38% της ομάδας ASD και στο 34% των ομάδων ελέγχου, και έτσι δεν συσχετίστηκε με τη διαφοροποίηση στη συχνότητα GI συμπτωμάτων. Τα κατηγοριοποιημένα δεδομένα αναλύθηκαν με χρήση του McNemar test και συνεχών μεταβλητών, όπως η ηλικία. Η στατιστική σημαντικότητα

καθορίστηκε ως  $p < 0.05$ , ενώ όλες οι αναλύσεις έγιναν με χρήση λογισμικού SPSS (SPSS, Inc, Chicago, IL). Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι ο αυτισμός και η επιλεκτικότητα του φαγητού συσχετίστηκαν με τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Τα παιδιά με ASD καταδείχθηκε ότι έχουν υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης GI συμπτωμάτων σε σχέση με παιδιά που έχουν τυπική ανάπτυξη ή άλλη αναπτυξιακή διαταραχή. Ενώ, δε φάνηκε κάποια σχέση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού αυτοάνοσης νόσου και GI συμπτωμάτων.

Λίγες είναι οι μελέτες με αντιπροσωπευτικό δείγμα αυτιστικών ατόμων που περιέγραψαν πτυχές τις γαστρεντερικής λειτουργίας σε παιδιά με ASD. Όλες αυτές οι έρευνες σχεδιάστηκαν για να μελετήσουν μια πιθανή σύνδεση του εμβολιασμού με MMR, της υποχώρησης ικανοτήτων (regressive), ή των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό με τον αυτισμό. Επίσης, 2 έρευνες εξέτασαν τις νοσοκομειακές επισκέψεις παιδιών που είχαν εμβολιασθεί με MMR και διαγνωσθεί με ASD.

Σε έναν γεωγραφικά ορισμένο πληθυσμό 15.000 παιδιών γεννημένων την περίοδο από το 1992 έως το 1995, οι *Fombonne και Chakrabarti* ανίχνευσαν 96 παιδιά με διαβρωτική αναπτυξιακή διαταραχή, 26 εκ των οποίων είχαν αυτισμό<sup>55</sup>. Οι πληροφορίες σχετικά με γαστρεντερικά συμπτώματα προέρχονταν από συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους γονείς ή τους θεραπευτές, ή και από τους δύο. Τα GI συμπτώματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8% των αυτιστικών παιδιών. Η δυσκοιλιότητα αποτελούσε το συχνότερο πρόβλημα που ανιχνεύθηκε, με ποσοστό εμφάνισης 9,4%. Αυτή η έρευνα δεν παρέχει ορισμούς των γαστρεντερικών συμπτωμάτων που περιγράφονται και δεν περιέχει στοιχεία κάποιας ομάδας ελέγχου. Επίσης, πληροφορίες προερχόμενες από τους γονείς των παιδιών θέτουν ζήτημα αξιοπιστίας τους και απαιτούν διασταύρωση με αντίστοιχες πληροφορίες και από το θεράποντα ιατρό σε κάθε περίπτωση.

Οι Taylor et al. χρησιμοποίησαν μηχανογραφημένες καταγραφές μητρώων υγείας παιδιών με ανικανότητες, γεννημένων από το 1979 ως το 1998, από 5 τμήματα υγείας στο βορειοανατολικό Λονδίνο και από ειδικά σχολεία και ψυχιατρικά μητρώα παιδιών<sup>55</sup>. Ανιχνεύθηκαν 278 παιδιά με αυτισμό και 195 με άτυπο αυτισμό. Με τον όρο “άτυπος αυτισμός” αναφέρεται η διαβρωτική αναπτυξιακή διαταραχή που διαφέρει από τον κλασικό αυτισμό είτε ως προς την ηλικία εμφάνισης του (εμφανίζεται μετά την ηλικία των 3 ετών) είτε λόγω αδυναμίας του να εκπληρώσει και τα τρεις κατηγορίες διαγνωστικών κριτηρίων (ανεπαρκής απόδειξη ανωμαλιών σε μια ή δύο από τις τρεις κατηγορίες κριτηρίων που περιλαμβάνονται στη διάγνωση του συνδρόμου). Συνήθως, εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με βαθιά νοητική καθυστέρηση, με

αποτέλεσμα η χαμηλή τους λειτουργικότητα να μην επιτρέπει την έκθεση των συγκεκριμένων έκκτροπων συμπεριφορών που απαιτούνται για τη διάγνωση του αυτισμού. Επίσης, εμφανίζεται σε άτομα με μια σοβαρού βαθμού αναπτυξιακή διαταραχή στην κατανόηση της γλώσσας. Επομένως, πρόκειται για μια σημαντική διαφορετική κατάσταση από τον αυτισμό<sup>57</sup>. Από τα 278 παιδιά με αυτισμό και τα 195 με άτυπο αυτισμό, το 8,8% (42) είχε χρόνια δυσκοιλιότητα, το 4% διάρροια και το 1,5% και τα δύο. Μόνο το 18% των παιδιών με αυτισμό και το 16% αυτών με άτυπο αυτισμό είχαν κάποιας μορφής γαστρεντερικό σύμπτωμα. Και αυτή η έρευνα στερείται ομάδας ελέγχου.

Οι δύο προαναφερθείσες έρευνες προσφέρουν εκτιμήσεις της συχνότητας των GI συμπτωμάτων σε πληθυσμούς νεαρών παιδιών με αυτισμό, αντιπροσωπευτικούς (generalizable) του γενικού πληθυσμού των αυτιστικών, αλλά στερούνται ομάδας ελέγχου. Το εκτιμώμενο ποσοστό εμφάνισης δυσκοιλιότητας- το πιο κοινό σύμπτωμα και στις δύο έρευνες- δεν ήταν υψηλότερο στα αυτιστικά παιδιά σε σχέση με τα νεαρά παιδιά του γενικού πληθυσμού<sup>55</sup>.

Σε μια έρευνα (nested case-control study) που σχεδιάστηκε για να εξετάσει τη σχέση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων παιδιών, πριν την καταγεγραμμένη σε μητρώο διάγνωση του αυτισμού, με τον αυτισμό, οι *Black et al.* χρησιμοποίησαν τη βάση δεδομένων της Γενικής Ιατρικής Ηνωμένου Βασιλείου (United Kingdom General Practice). Από αυτή απέσπασαν πληροφορίες καταγεγραμμένες από παθολόγους, σχετικές με περιοδικά/ επαναλαμβανόμενα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σε παιδιά με αυτισμό, γεννημένα μετά την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου του 1988, καθώς και σε παιδιά που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, αντιστοιχισμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, την άσκηση και την ημερομηνία εγγραφής στα αρχεία. Διαταραχές του γαστρεντερικού πριν την καταγραφή της διάγνωσης αυτισμού, ανιχνεύθηκαν στο 9% από 96 παιδιά που διαγνώστηκαν αργότερα με αυτισμό και στο 9% από τα 449 παιδιά που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου<sup>58</sup>. Αυτή η έρευνα με ποσοστό απόκλισης 1.0 (95% CI), υποδεικνύει ότι τα γαστρεντερικά συμπτώματα πριν από τη διάγνωση δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τον αυτισμό. Ωστόσο, δεν αναφέρεται στον επιπολασμό των γαστρεντερικών διαταραχών στα παιδιά του δείγματος μετά τη διάγνωση αυτισμού.

Οι περιλήψεις από τις αφίσες παρουσίασης των ερευνών των *Melmed et al.* και των *Horvath et al.* περιγράφουν δείγματα παιδιών που έχουν προσφύγει σε γαστρεντερολογικές κλινικές ή έχουν αναγνωρισθεί μέσω ομάδων υποστήριξης αυτισμού<sup>55</sup>. Το δείγμα των *Melmed et al.* αποτελούταν από 379 παιδιά με κάποια διαβρωτική αναπτυξιακή διαταραχή, από 40 μη νοσούντα αμφιθαλή αδέλφια και 97 μη συγγενικά νευροφυσιολογικά παιδιά στην ομάδα ελέγχου.

Το 46% του δείγματος ανέφερε χρόνια διάρροια, χρόνια δυσκοιλιότητα ή και τα δύο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 18% για τα αμφιθαλή αδέρφια και 10% για την ομάδα ελέγχου. Καμία από αυτές, αλλά ούτε και κάποια επισκόπηση από τους *Horvath et al*<sup>53,59,60</sup> δεν είναι ακόμη διαθέσιμη ολόκληρη, οπότε η μεθοδολογία τους δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Ωστόσο, όπως φαίνεται καμία από αυτές δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι μελέτησε αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών με αυτισμό.

Οι Molloy και Courtney εκτίμησαν τον επιπολασμό χρόνιων γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε ένα γενικό πληθυσμό παιδιών με αυτισμό ή ASD<sup>61</sup>. Η έρευνα διενεργήθηκε σε μια κλινική εξειδικευμένη στη φροντίδα παιδιών με ASD, σε ένα μεγάλο παιδιατρικό ιατρικό κέντρο- το Cincinnati Children's Hospital Medical Center που εξυπηρετεί μια περιοχή 10 χωρών στην μεσοδυτική περιοχή των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Η διάγνωση της διαταραχής από το φάσμα του αυτισμού έγινε μέσω του Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic, ενώ το ιστορικό των γαστρεντερικών συμπτωμάτων λήφθηκε από τον ιατρικό φάκελο της κλινικής για κάθε παιδί. Τα συμπτώματα που μελετήθηκαν ήταν: η χρόνια διάρροια, η χρόνια δυσκοιλιότητα, ή χρόνια παλινδρόμηση / εμετός και ο χρόνιος υπογάστριος πόνος ή αέρια. Ορισμοί δόθηκαν για καθένα από τα συμπτώματα που μελετήθηκαν. Το δείγμα αποτελείτο από 137 παιδιά, ηλικίας 2-8ετών. Το 24% είχε ιστορικό τουλάχιστον ενός χρόνιου γαστρεντερικού συμπτώματος, με πιο σύνηθες αυτό της διάρροιας που ανιχνεύθηκε στο 21% των παιδιών με ASD. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ χρόνιων GI συμπτωμάτων και ιστορικού αναπτυξιακής παλινδρόμησης (regression).

Οι δημοσιεύσεις που ανιχνεύθηκαν και παρουσιάζονται ανωτέρω, στερούνταν κοινών ορισμών για τα γαστρεντερολογικά προβλήματα που εξετάστηκαν. Από τις έρευνες που μελέτησαν αντιπροσωπευτικά δείγματα του γενικού πληθυσμού παιδιών με ASD, η έρευνα των *Taylor et al.* απαρίθμησε μόνο συμπτώματα που εμφανίστηκαν για μια περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, ενώ οι *Black et al.* περιέγραψαν συμπτώματα παρόντα σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές σε διάστημα 6 μηνών. Οι *Fombonne and Chakrabarti* δεν έδωσαν ορισμούς. Από τις μελέτες που αφορούσαν συγκεκριμένες κατηγορίες παιδιών με αυτισμό, οι *Horvath et al.* έδωσαν ορισμούς για συγκεκριμένα συμπτώματα, αλλά αυτά ήταν πολύ πιο περιεκτικά αναφορικά με τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ομαδοποίηση σε σχέση με τα κριτήρια για τις λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές που προτείνονται για τα παιδιά. Τα ποσοστά που προτείνονται από συγκεκριμένους ερευνητές είναι δραματικά υψηλότερα από οποιαδήποτε άλλη έρευνα. Καμία

από τις έρευνες δεν συνυπολόγισε το διανοητικό ή λειτουργικό επίπεδο των παιδιών ενώ εκτιμούσε τα γαστρεντερικά προβλήματα.

Από τις μελέτες που βρέθηκαν και περιγράφηκαν παραπάνω, καμία δεν περιγράφει τον επιπολασμό γαστρεντερικών διαταραχών σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών με διάγνωση αυτισμού με ταυτόχρονη ύπαρξη αντιστοιχισμένης ομάδας ελέγχου. Τα παιδιά που οδηγούνται σε παιδιατρικές γαστρεντερολογικές κλινικές είναι πολύ πιθανό να είναι παιδιά που εμφανίζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Η συχνότητα γαστρεντερικών δυσλειτουργιών σε αυτήν την ομάδα παιδιών προφανώς δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για τον επιπολασμό των GI συμπτωμάτων στον ευρύτερο πληθυσμό παιδιών, αυτιστικών και μη, αφού τα περισσότερα από αυτά δεν πηγαίνουν να συμβουλευτούν γαστρεντερολόγους. Οι μελέτες σειρών περιπτώσεων από ομάδες υποστήριξης αυτιστικών, επίσης ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικές του γενικού πληθυσμού. Για το λόγο αυτό, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να απορρίπτουν την υπόθεση αυξημένης συχνότητας γαστρεντερικών συμπτωμάτων στον γενικότερο πληθυσμό αυτιστικών ατόμων συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό παιδιών. Η διενέργεια καλά σχεδιασμένων ερευνών, με αντιπροσωπευτικό δείγμα και αντιστοιχισμένες ομάδες ελέγχου αποτελεί το μέσο που θα δώσει σαφείς απαντήσεις στο πόσο υψηλός είναι τελικά ο επιπολασμός των συμπτωμάτων αυτών στον αυτιστικό πληθυσμό.

Πάντως, τα ποσοστά εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων σε αντιπροσωπευτικά δείγματα του αυτιστικού πληθυσμού και η σπανιότητα της νοσηλείας για γαστρεντερικές διαταραχές, αποτελούν μια ένδειξη ότι ο επιπολασμός των GI συμπτωμάτων ίσως είναι μικρότερος από αυτόν που έχει προταθεί. Ωστόσο, αποκλείεται ο επιπολασμός των GI συμπτωμάτων να είναι ενδεχομένως αυξημένος σε κάποια υποκατηγορία του αυτιστικού πληθυσμού, δοσμένης της ετερογένειας του συνδρόμου και της πολυπαραγοντικής του αιτιολογίας. Υπόθεση που αν και δε στηρίζεται από καλά σχεδιασμένες μελέτες, δεν μπορεί να απορριφθεί λόγω των αναφορών γονέων και θεραπόντων ιατρών για βελτίωση αυτιστικών συμπεριφορών μετά από διατροφικές παρεμβάσεις που στόχευαν τη ρύθμιση της γαστρεντερικής λειτουργίας.

### **6.3 Συσχέτιση μεταξύ γαστρικής λειτουργίας και αυτισμού**

Παρά τον περιορισμένο αριθμό καλά δομημένων ερευνών που να υποδεικνύουν εντερική παθολογία, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αυτιστικά παιδιά έχουν παθολογική γαστρεντερική λειτουργία. Ανέκδοτες αναφορές από γονείς αυτιστικών παιδιών, οι οποίες εκτείνονται πάνω

από 30 χρόνια πίσω, περιέγραψαν ότι τα αυτιστικά παιδιά τους υπέφεραν από διαταραγμένη λειτουργία του γαστρεντερικού και δυσανοχή σε συγκεκριμένα φαγητά<sup>3</sup>. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση 500 γονέων αυτιστικών παιδιών, σχεδόν το 50% ανέφερε ότι το παιδί τους είχε μαλακά κόπρανα ή συχνή διάρροια<sup>35</sup>. Τροφική δυσανοχή σημειώθηκε, ιδίως στο σιτάρι και το αγελαδινό γάλα<sup>62</sup>.

Σε μια πρόιμη μελέτη, ένα αυτιστικό παιδί ταλαιπωρούταν ταυτόχρονα από κοιλιοκάκη, μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη ατροφία των εντερικών λαχνών προκαλούμενη από απάντηση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος στη γλιαδίνη, ένα πεπτίδιο της γλουτένης<sup>3</sup>. Στα άτομα με κοιλιοκάκη, οι λάχνες (προβολές του εντερικού βλεννογόνου στην εντερική κοιλότητα) γίνονται κοντύτερες και απογυμνωμένες από επιφανειακό επιθήλιο από την διαιτητική γλουτένη. Η διαταραχή αυτή αντιμετωπίζεται με περιορισμό στην πρόσληψη γλουτένης από τη διαίτα. Όταν το αυτιστικό παιδί εκτέθηκε ξανά στη γλουτένη, μετά από μια περίοδο σε διαίτα ελεύθερη γλουτένης, τα αυτιστικά του συμπτώματα παρατηρήθηκε να χειροτερεύουν.

Η παρατήρηση αυτή ενέπνευσε τη διενέργεια μιας έρευνας στην οποία μετρήθηκαν τα transcephalic direct current (TDC) potentials σε αυτιστικά παιδιά με ιστορικό επεισοδίων κολικού, διάρροιας, αφυδάτωσης και τροφικής δυσανοχής αλλά χωρίς διάγνωση κοιλιοκάκης<sup>3</sup>. Τα TDC δυναμικά αλλάζουν αργά τη διαφορά δυναμικού (ηλεκτρική τάση) που καταγράφεται από τη επιφάνεια της κεφαλής και προέρχεται από τον εγκεφαλικό φλοιό. Όταν στα παιδιά δόθηκε μια δόση γλιαδίνης (1g) από του στόματος, η μετωπική ηλεκτρική τάση φάνηκε να αναχαιτίζεται σημαντικά συγκρινόμενη με αυτή του παράγεται από την κατανάλωση 1g ζάχαρης. Τα φυσιολογικά παιδιά και τα φυσιολογικά αμφιθαλή αδέρφια αυτιστικών παιδιών δεν παρουσίασαν την ίδια ανταπόκριση. Αυτή η αναφορά υποδηλώνει ότι η γλιαδίνη ή οι μεταβολίτες της αποκτούν πρόσβαση και έχουν άμεση επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) σε αυτά τα παιδιά. Μια επίδραση της γλουτένης στο ΚΝΣ, επίσης υποδεικνύεται από μια πρόσφατη αναφορά ότι στους μη αυτιστικούς ασθενείς με κοιλιοκάκη, η διαιτητική γλουτένη δημιουργεί αταξία (έλλειψη συντονισμού) και σχετίζεται με επανενεργοποίηση των αντιγλιαδινικών αντισωμάτων μέσω των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλίδας (Ryu YH. et al.1999). Η συχνότητα εμφάνισης αταξίας στους ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι 6-10%, χωρίς φυσικά αυτό να σημαίνει ότι η αταξία συνιστά διαγνωστικό παράγοντα του αυτισμού. Πάντως, οι επιδράσεις της γλουτένης (ή των μεταβολιτών της) στο ΚΝΣ σε νευρολογικές διαταραχές ενδέχεται να είναι αρκετά συνηθισμένες. Πρόσφατα, συγκεντρώθηκαν με τη μορφή λίστας

αρκετές αναφορές που συσχετίζουν τον αυτισμό με “μια ιδιαίτερα εκτενή γκάμα ψυχιατρικών και νευροπαθολογικών καταστάσεων”(Bruneau N. et al. 1992).

Σε 2 ξεχωριστές έρευνες που περιελάμβαναν ένα μεγάλο αριθμό αυτιστικών ασθενών, σημειώθηκε βελτίωση στις κοινωνικές, γνωσιακές και επικοινωνιακές δεξιότητες όταν τα άτομα αυτά μπόηκαν σε μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και αγελαδινού γάλατος (και συνεπώς ελεύθερη καζεΐνης, δηλαδή της βασικής πρωτεΐνης του γάλατος) ή σε μια δίαιτα ελεύθερη αγελαδινού γάλατος (Pierce K. et al. 2004, Critchley HD. et al. 2000). Στην πρώτη έρευνα, εφαρμόσθηκε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε 36 αυτιστικούς ασθενείς και αρκετές αντικειμενικές μετρήσεις συμπεριφοράς αναφέρθηκε ότι σημείωσαν βελτίωση (Pierce K. et al. 2004). Συγκεκριμένα, σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων σημειώθηκε σε 5 από 7 αντικειμενικές συμπεριφοριστικές κλίμακες, μετά την έναρξη της περιοριστικής δίαιτας. Στη δεύτερη έρευνα, εφαρμόσθηκε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης για μια περίοδο 4 ετών σε 15 αυτιστικά παιδιά (Critchley HD. et al. 2000). Όλα τα παιδιά του δείγματος παρουσίαζαν παθολογικά πρότυπα ούρων και αυξημένα επίπεδα πεπτιδίων στα ούρα. Μετά από ένα χρόνο στην περιοριστική δίαιτα, μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στις κοινωνικές, γνωσιακές και επικοινωνιακές δεξιότητες παρατηρήθηκε. Επίσης, τα πρότυπα των ούρων και τα επίπεδα των πεπτιδίων στα ούρα κανονικοποιήθηκαν. Διαφοροποιήσεις στα πεπτίδια των ούρων σε αυτιστικούς ασθενείς έχουν αναφερθεί και από άλλους σε παλαιότερες έρευνες (Boddaert N. et al. 2004, Hashimoto T. et al. 2000). Η ίδια ερευνητική ομάδα ανέφερε ακολούθως ότι κάποια από τα πεπτίδια στα ούρα προέρχονται από τη γλουτένη και την καζεΐνη, ενώ περαιτέρω σημαντικές βελτιώσεις στη συμπεριφορά παρατηρήθηκαν μετά από 4 χρόνια δίαιτας<sup>62</sup>.

Δυστυχώς, καμιά από τις έρευνες δεν ήταν ελεγχόμενη για την απόρριψη της πιθανότητας οι βελτιώσεις που παρατηρήθηκαν να οφείλονταν σε παράλληλες παρεμβάσεις που ακολουθούσαν τα άτομα του δείγματος. Επίσης, δεν διενεργήθηκαν αντικειμενικές μετρήσεις του βαθμού στον οποίο η δίαιτα του δείγματος ήταν όντως ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης. Μολαταύτα, αυτές οι έρευνες σε συνδυασμό με ανέκδοτες αναφορές γονέων για ευδιάκριτες συμπεριφορικές βελτιώσεις μετά από διαιτητικές παρεμβάσεις, έχουν διεγείρει την έρευνα για τον καθορισμό του εάν ο φραγμός του εντερικού βλεννογόνου είναι προβληματικός στα αυτιστικά άτομα, επιτρέποντας τη δίοδο σε επιλεγμένα συστατικά της τροφής ή στους μεταβολίτες τους και διεγείροντας έτσι ανοσολογικές αντιδράσεις ή προκαλώντας παθολογία.

Ο βλεννογόνος του λεπτού εντέρου δρα σα φυσικός φραγμός, για την παρεμπόδιση της εισόδου στην αιματική κυκλοφορία, πολλών συστατικών του εντερικού αυλού (Gillberg IC. et al. 1991).



Μια λειτουργική μέθοδος εκτίμησης της φυσικής ακεραιότητας του εντερικού φραγμού είναι η μέτρηση της ικανότητας των μικρών μορίων απλών σακχάρων, που δίδονται ελεγχόμενα από το στόματος, να εισέλθουν στην αιματική κυκλοφορία και, τελικά, να εκκριθούν στα ούρα<sup>63</sup>. Το τεστ διαπερατότητας σακχάρων περιλαμβάνει την ταυτόχρονη από του στόματος λήψη δύο σακχάρων, συνήθως μανιτόλης και λακτουλόζης, και στη συνέχεια μετράται το ποσοστό μανιτόλης: λακτουλόζη που εμφανίζεται στα ούρα. Η μανιτόλη είναι ένας μονοσακχαρίτης που απορροφάται σε μικρό ποσοστό από το ανθρώπινο έντερο, εξαιτίας της έλλειψης συγγένειας με την πρωτεΐνη μεταφορέα γλυκόζης- γαλακτόζης που εντοπίζεται στον εντερικό φραγμό των μικρών εντεροκυττάρων. Τα μόρια μανιτόλης διαπερνούν την μεμβράνη μέσω υδάτινων πόρων. Η λακτουλόζη, ένας μεγαλύτερος δισακχαρίτης, επίσης δεν έχει συγγένεια με την πρωτεΐνη μεταφοράς και επιπλέον είναι αρκετά ογκώδης ώστε να διέλθει μέσω των πόρων. Τα μόρια της φτάνουν στο αίμα περνώντας διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων (παρακυτταρικό μονοπάτι) και μέσω ζωνών κυτταρικών προεκβολών στα άκρα των λαχνών. Το παρακυτταρικό μονοπάτι είναι η προτιμώμενη οδός για πεπτίδια, όπως η γλιαδίνη, σε περιπτώσεις παθολογικού εντερικού βλεννογόνου.

Με τη χρήση του τεστ διαπερατότητας σακχάρων, διαπιστώθηκε μη φυσιολογική εντερική διαπερατότητα σε ασθενείς με διαγνωσμένες εντερικές διαταραχές (Hoon AH Jr. et Reiss AL. 1992, Taylor DC. et al. 1999). Πιο πρόσφατα, οι *D'Eufemia et al* εφάρμοσαν το τεστ σε αυτιστικούς ασθενείς. Διαπίστωσαν ότι η εντερική διαπερατότητα ήταν σημαντικά αυξημένη (μεγαλύτερη διαπερατότητα στη λακτουλόζη σε σχέση με τη μανιτόλη) στους 9 από τους 21 αυτιστικούς ασθενείς (ηλικίας 4-16ετών), όταν αυτή συγκρίθηκε με ομάδα ελέγχου 40 υγιών παιδιών, αντίστοιχων ηλικιών<sup>62</sup>. Η αλλαγή του ποσοστού μανιτόλης:λακτουλόζης ούρων στο 43% των αυτιστικών παιδιών δικαιολογήθηκε αποκλειστικά από μια αύξηση στη διαπερατότητα λακτουλόζης, εφόσον δεν υπήρξε καμία διαφορά στην ανάκτηση μανιτόλης μεταξύ των 2 ομάδων. Οι ερευνητές πρότειναν ότι η αυξημένη διαπερατότητα μανιτόλης αντικατοπτρίζει τη βλάβη στις ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων στους αυτιστικούς ασθενείς. Αυτά τα αποτελέσματα σε συνδυασμό με εκείνα που υποδηλώνουν αιτιολογική συσχέτιση διαιτητικής γλουτένης και καζεΐνης με τα αυτιστικά συμπτώματα, συνηγορούν στην άποψη ότι τα προϊόντα της ατελούς υδρόλυσης διαιτητικής γλουτένης και καζεΐνης διαπερνούν το φραγμό του βλεννογόνου μέσω των μη φυσιολογικών- διαπερατών συνάψεων.

Μια εναλλακτική οδός μέσω της οποίας διαιτητικές πρωτεΐνες όπως η γλουτένη και η καζεΐνη μπορούν να εισέλθουν στον υποκείμενο του βλεννογόνου χώρο είναι μέσω των κυττάρων M

(microfold cell pathway)<sup>62</sup>. Το ανοσοποιητικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι οργανωμένο σε λεμφικά οζίδια (lymph nodules) τα οποία, στον ειλεό, συναθροίζονται σε ομάδες ονομαζόμενες Peyer's patches. Τα λεμφικά οζίδια κείτονται κάτω από την στοιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων, εκτοπίζοντας το μυϊκό βλεννογόνο και σχηματίζοντας πτυχές στη βλεννώδη μεμβράνη. Η στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων περιλαμβάνει εκτός των λοιπών κυττάρων και τα κύτταρα M. Τα κύτταρα αυτά είναι εξειδικευμένα στη μεταφορά αντιγόνων και μικροοργανισμών διακυτταρικά, από την εντερική κοιλότητα στον χώρο κάτω από το επιθήλιο. Στο χώρο αυτό, τα αντιγόνα και οι μικροοργανισμοί αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού<sup>62</sup>. Τα B-λεμφοκύτταρα αποκρίνονται στην παρουσία αντιγόνων στα λεμφικά οζίδια με την έκκριση αντισωμάτων (IgA, IgM, IgG, IgD, and IgE). Τα IgA αντισώματα εκκρίνονται από την περιοχή πέψης.

Αν και οι άθικτες διαιτητικές πρωτεΐνες ή τα παράγωγα πεπτιδία τους διαπερνούν τον βλεννώδη φραγμό μέσω των κυττάρων M ή διαμέσου των εντεροκυττάρων, η αλληλεπίδραση τους με το ανοσοποιητικό σύστημα υποδηλώνεται από το γεγονός ότι αυτιστικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IgA αντισωμάτων για τη διαιτητική καζεΐνη (Pierce K. et al. 2004, Cubells JF. 2007), τη διαιτητική γλουτένη (Cubells JF. 2007), και τη διαιτητική γαλακτοαλβουμίνη (Pierce K. et al. 2004). Τα IgG αντισώματα ήταν αυξημένα για την καζεΐνη (Pierce K. et al. 2004) και τη γλουτένη (Cubells JF. 2007), ενώ τα IgM αντισώματα μόνο για την καζεΐνη (Pierce K. et al. 2004). Διακοπή της διαιτητικής διέγερσης μείωσε την ανοσοαπάντηση. Αυτή η απάντηση του ανοσοποιητικού παρέχει επιπρόσθετα στοιχεία ότι το αυτιστικό έντερο είναι σε κάποιες περιπτώσεις αφύσικα διαπερατό στη γλουτένη και την καζεΐνη<sup>62</sup>.

#### **6.4 Η υπόθεση “διάτρητου εντερικού σωλήνα”**

Η ιδέα ότι η ακεραιότητα του εσωτερικού εντερικού βλεννογόνου, που αναφέρεται ως εντερικός βλεννώδης φραγμός, έχει βλαφτεί στον αυτισμό ενσωματώνεται στην “υπόθεση διάτρητου εντερικού σωλήνα”. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, το εντερικό βλεννογόνο είναι αφύσικα διαπερατό στον αυτισμό. Τα προϊόντα της πέψης φυσικών τροφών, όπως το αγελαδινό γάλα και το ψωμί, καθίστανται ικανά να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του διάτρητου βλεννογόνου και να προκαλέσουν αντιγονική απάντηση, καθώς και να επέμβουν άμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Έχει αποδειχθεί ότι η πέψη διαιτητικής γλουτένης και

καζεΐνης από την κοιλότητα του λεπτού εντέρου, με τη δράση παγκρεατικών και εντερικών πεπτιδασών απελευθερώνει πεπτίδια μικρής αλυσίδας, τα οποία είναι δομικά ανάλογα των ενδορφινών. Αυτά τα προϊόντα καλούνται εξωρφίνες για να αντικατοπτρίσουν την διαιτητική τους προέλευση (Lindsey BW. και Tropepe V. 2006). Οι γλιαδομορφίνες είναι μια οικογένεια εξωρφινών που απελευθερώνονται από την μερική πέψη της γλιαδίνης, πρωτεΐνης του σίτου. Αντίστοιχα, οι καζεομορφίνες είναι μια οικογένεια εξωρφινών που απελευθερώνονται από την μερική πέψη της καζεΐνης, πρωτεΐνης του γάλατος<sup>62</sup>. Οι καζεομορφίνες και γλιαδομορφίνες αποτελούν δραστικούς διεγερτικούς παράγοντες ψύχωσης (Sgubin D. et al. 2007). Είναι επίσης πολύ σταθερές αντιγονικές περιοχές.

Σημειώνοντας ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς είχαν προβλήματα με την διαιτητική γλουτένη, ο *Dohan* (2004) υπέθεσε ότι υπάρχει κάποιο ελάττωμα με τον εντερικό φραγμό αυτών των ασθενών, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η είσοδος νευροενεργών πεπτιδίων τροφικής προέλευσης στο αίμα και στη συνέχεια στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με αποτέλεσμα την άμεση επέμβαση στη λειτουργία του ΚΝΣ. Αυτή η υπόθεση μπορεί να είναι εφαρμόσιμη και στους αυτιστικούς ασθενείς, αφού ένα μέλος της οικογένειας των καζεομορφινών- η καζεομορφίνη 7- έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται αυξημένη στα ούρα αυτιστικών ασθενών (Bachevalier J. et al. 1994). Στοιχεία ότι οι εξωρφίνες είναι ικανές να εισέλθουν στο ΚΝΣ θηλαστικών υποστηρίχθηκαν από τον Hemming, ο οποίος ανίχνευσε τεμάχια γλουτένης, προσλαμβανόμενης από του στόματος, σε εγκεφάλους αρουραίων. Επιπλέον, σύμφωνα με αναφορά εγκεφαλικοί υποδοχείς οπιωδών δεσμεύουν εξωρφίνες γλουτένης (Lindsey BW. και Tropepe V. 2006). Όταν εγχέεται στην αιματική ροή, η καζεομορφίνη-7 ενεργοποιεί ένα πρώιμο γονίδιο σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου του αρουραίου, υποδηλώνοντας ότι η εξωρφίνη όχι μόνο έχει πρόσβαση στα εγκεφαλικά κύτταρα, αλλά επιπλέον τα ενεργοποιεί.

Επιπρόσθετη στήριξη της “υπόθεσης διάτρητου εντερικού σωλήνα”, παρέχουν οι έρευνες που σχολιάστηκαν ανωτέρω, μέσω αναφορών για βελτίωση της συμπεριφορικής συμπτωματολογίας του αυτισμού, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των κρίσεων στον αυτισμό, η οποία παρατηρήθηκε μετά την έναρξη δίαιτας ελεύθερης γλουτένης ή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης και καζεΐνης<sup>64</sup>. Ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι παρομοίως συχνά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα IgA για τη γλιαδίνη, την καζεΐνη και τη γαλακτογλοβουλίνη και παρουσιάζουν μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη συχνότητα κοιλιοκάκης<sup>65</sup>, έχει επίσης αναφερθεί ότι έχουν ωφεληθεί από παρόμοια διαιτητική παρέμβαση<sup>66</sup>. Δυστυχώς, μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης (η “gfcF” δίαιτα), αν και σύμφωνα με αναφορές φέρεται να βελτιώνει τη συμπεριφορά πολλών

από τους σχιζοφρενείς, δεν εξαλείφει αυτές τις συμπεριφορές. Για το λόγο αυτό, η διαίτα δεν αντιπροσωπεύει μια θεραπεία. Επίσης, η αποτυχία πλήρους εξάλειψης των συγκεκριμένων συμπεριφορών εγείρει την πιθανότητα οι αυξημένες εξωρφίνες να προκαλούν μόνιμη βλάβη στον εγκέφαλο των βρεφών.

## **6.5 Πιθανοί οδοί μέσω των οποίων η εντερική λειτουργία μπορεί να καταστεί ανεπαρκής.**

Ακολούθως περιγράφονται αρκετές υποθέσεις που έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία της εντερικής παθοφυσιολογίας που παρατηρείται στον αυτισμό. Τα στοιχεία για αυτές τις υποθέσεις βασίζονται σε έναν πολύ περιορισμένο αριθμό βασικών (basic) και κλινικών ερευνών ποικίλλουσας ακρίβειας και συμπερασμάτων. Καμιά από αυτές τις υποθέσεις δεν έχει κερδίσει αρκετή υποστήριξη ώστε να επηρεάσει ευρέως την κλινική διαχείριση αυτιστικών ασθενών.

### **A. Αντιγόνα στη διαίτα**

Καθώς η γλιαδίνη, το πεπτίδιο που προκύπτει από τη γλουτένη, είναι γνωστό ότι βλάπτει σε μεγάλο βαθμό το εντερικό βλεννογόνο στην κοιλιοκάκη και αφού υπάρχουν, έστω και περιορισμένα, στοιχεία που υποδεικνύουν ότι τα αυτιστικά συμπτώματα πολλών ατόμων επιδεινώνονται από διαίτα πλούσια σε γλουτένη, είναι πιθανό ότι η γλιαδίνη προκαλεί την αύξηση την εντερικής διαπερατότητας στον αυτισμό. Παιδιά με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα επίσης εμφανίζουν φλεγμονή στη βάση του εντερικού επιθηλιακού ιστού και μερική ατροφία των λαχνών μετά από κατανάλωση γάλατος, ενώ ο ερεθισμός υποχωρεί όταν τα γάλα αποκλεισθεί από τη διαίτα (Harrison M. et al. 1976, Heymann M. et al. 1988). Για το λόγο αυτό, οι πρωτεΐνες του γάλατος μπορεί επίσης να προκαλούν αλλαγές στην εντερική διαπερατότητα εξηγώντας έτσι τη δυσανοχή, που παρατηρείται στον αυτισμό, σε αυτά τα τρόφιμα.

Οι *D'Eufemia et al* με την ερευνά τους- που περιγράφηκε νωρίτερα- στήριξαν την άποψη ότι η γλουτένη εντείνει την εντερική διαπερατότητα αυξάνοντας την διαπερατότητα της διακυτταρικής οδού, παραδείγματος χάριν της διέλευσης μεταξύ των εντεροκυττάρων. Δεν υπήρξαν καθόλου στοιχεία ότι τα εντεροκύτταρα αυτά καθαυτά καθίστατο πιο διαπερατά, όπως συμβαίνει στην κοιλιοκάκη, όπου μια σχεδόν καθολική απώλεια του εσωτερικού επιθηλιακού στρώματος ήταν ορατή. Σύμφωνα με αυτή τη διάκριση, η παθολογία του ειλεού είναι πολύ πιο

διακριτική στον αυτισμό<sup>21,22,52,67</sup> απ' ότι στην κοιλιοκάκη. Αυτές οι διαπιστώσεις δεν αποκλείουν κάποιον ρόλο της γλουτένης και της καζεΐνης στην εντερική υπέρ- διαπερατότητα. Για παράδειγμα, αυτές οι πρωτεΐνες ή τα προϊόντα πέψης τους (γλιαδομορφίνες και καζεομορφίνες) ενδεχομένως φτάνουν κάτω από το βλεννογόνο μέσω της οδού των κυττάρων M και παράγουν αντιγονικές αποκρίσεις που βλάπτουν το βλεννογόνο.

## B. Εμβόλια

Η εντερική παθολογία που παρουσιάστηκε στη μελέτη των *Wakefield et al*<sup>22</sup>, δηλαδή τα υπερπλαστικά λεμφικά οζίδια στον ειλεό και το κόλον, υποδεικνύει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου συγκεντρώνει σημαντικό ενδιαφέρον στα άτομα με αυτισμό. Αν και οι *Wakefield et al* δεν κατέληξαν σε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με τα αίτια της παθολογικής εικόνας, σημείωσαν αναφορές των γονέων των αυτιστικών παιδιών, σύμφωνα με τις οποίες τα παιδιά αυτά είχαν εμβολιαστεί με το εμβόλιο τριπλής δράσης (ιλαρά- μαγουλάδες- γερμανική ιλαρά, MMR) πριν την εκδήλωση “συμπεριφορικής οπισθοδρόμησης”. Παρομοίως, οι Fudenburg και Gupta<sup>69</sup> υποστήριζαν, σε διαφορετικές αναφορές, μια στενή χρονολογική σχέση μεταξύ του εμβολιασμού με MMR και την απαρχή των αυτιστικών συμπτωμάτων στα άτομα που είχαν υπό τη φροντίδα τους. Το γονιδιακό RNA του ιού της ιλαράς που περιεχόταν στο εμβόλιο ανιχνεύθηκε στα περιφερικά μονοπύρηνα κύτταρα 3 από τους 9 ασθενείς που εξετάστηκαν<sup>62</sup>. Πολύ πρόσφατα, 75 από 91 ασθενείς με αναπτυξιακές διαταραχές και διαγνωσμένοι με LNA ειλεού και κολίτιδα, βγήκαν θετικοί στον ιό ιλαράς στον εντερικό τους ιστό. Το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου ήταν 5 από τα 70 άτομα που την αποτελούσαν<sup>68</sup>. Ο ιός της ιλαράς εντοπίστηκε μέσα στα ανοσοκύτταρα των υπερπλαστικών λεμφικών αδένων. Προηγούμενα, οι *Lewin et al* (1995) και *Miyamoto et al* (1995) ανίχνευσαν τον ιό στον ιστό ασθενών με νόσο Crohn. Αντίθετα, οι *Iizuka et al* (1995) δεν βρήκαν ίχνη του ιού σε δείγμα ασθενών με νόσο Crohn. Η αιτία αυτών των τόσο διαφορετικών αποτελεσμάτων δεν είναι ξεκάθαρη και υποδεικνύει την ανάγκη περαιτέρω έρευνας<sup>62</sup>.

Οι μελέτες που προτείνουν το εμβόλιο MMR ως πιθανό αιτιολογικό παράγοντα του αυτισμού έχουν τεράστια σημασία για τη δημόσια υγεία. Για το λόγο αυτό, προτρέπουν και άλλους να εξετάσουν αναδρομικά αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα διαφορετικών πληθυσμών, για να μελετηθεί η σχέση η σχέση μεταξύ εμβολιασμών και επιπολασμού του αυτισμού. Ωστόσο πέντε διαφορετικές μελέτες δεν κατάφεραν να βρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των μεταβλητών (Dales L. et al. 2001, Kaye JA. 2001, Miller D. et al. 1997, Taylor B. et al. 2002).

Παραδείγματος χάριν, με μια ανασκόπηση του ιστορικού 473 αυτιστικών παιδιών στο Λονδίνο, για μια περίοδο μεγαλύτερη των 20 χρόνων και με αφετηρία το 1979, οι *Taylor et al* δεν ανίχνευσαν κάποια σημαντική αλλαγή στην αναλογία των παιδιών με αναπτυξιακή διαταραχή ή εντερικά προβλήματα πριν και μετά την κυκλοφορία (1988) του MMR. Παρομοίως, οι *Dales et al* δεν εντόπισαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της ανοδικής τάσης των κλινικών περιπτώσεων αυτισμού, την περίοδο από το 1980 ως το 1994, και των ποσοστών MMR ανοσοποίησης σε παιδιά σχολικής ηλικίας, που είχαν εμβολιασθεί μέχρι τον 17ο ή 24ο μήνα της ζωής τους, στην Καλιφόρνια.

Συνεπώς, αυτή η προσέγγιση παρέχει μικρή υποστήριξη στην άποψη ύπαρξης κάποιου ρόλου του συγκεκριμένου εμβολίου στην εμφάνιση αυτισμού. Είναι αναμφισβήτητη η αποτελεσματικότητα του εν λόγω εμβολίου στον περιορισμό της μόλυνσης των παιδιών από ιλαρά, τις μαγουλάδες και τη γερμανική ιλαρά. Ο εμβολιασμός ως άμυνα ενάντια σε αυτές τις μολύνσεις είναι ζωτικός για τη δημόσια υγεία. Για το λόγο αυτό, οι ανησυχίες σχετικά με τη συσχέτιση του με τον αυτισμό πρέπει να καταπραυνθούν μέσω γαστρεντερικών εξετάσεων, περιλαμβανομένης της ενδοσκόπησης, πριν και μετά τον εμβολιασμό.

Φαρμακευτικές φόρμουλες επιλεγμένων εμβολίων για βρέφη περιέχουν μικρές ποσότητες ενός αντιμικροβιακού συντηρητικού, του μερθειολικού νατρίου. Πρόκειται για υδατοδιαλυτή ουσία με έντονη αντισηπτική δράση, που χρησιμοποιείται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ως συντηρητικό υδατικών φαρμακευτικών σκευασμάτων επειδή αποτρέπει την ανάπτυξη μυκήτων. Αποτελείται 49% κ.β. από αιθυλικό υδράργυρο, και ανήκει στις υδραργυρικές οργανικές ενώσεις. Πλέον δε συνίσταται η χρήση του λόγω της τοξικότητάς του, αφού η πρόκληση βλάβης στο ΚΝΣ από υδραργυρικές ενώσεις έχει τεκμηριωθεί<sup>92</sup>. Επιπλέον, οι οργανοϋδραργυρικός μεθυλικός υδράργυρος και ο ανόργανος HgCl<sub>2</sub> έχει φανεί ότι αυξάνουν την ιοντική αγωγιμότητα και τη διαπερατότητα σε μαννιτόλη των απομονωμένων κολονικών τμημάτων αρουραίων. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι ο HgCl<sub>2</sub> μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα του εντέρου. Για παράδειγμα, λήψη μιας μόνο μεγάλης δόσης HgCl<sub>2</sub> από αρουραίους, οι οποίοι ήταν ανοσοποιημένοι στο λεύκωμα του αυγού, προκάλεσε μια σημαντική αύξηση της ανοσοαπάντησης στο ασπράδι του αυγού (αυξημένα IgE και IgG στον ορό) και κατέστρεψε το DNA στο εντερικό επιθήλιο και **lymph node cells**. Ο HgCl<sub>2</sub> μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην εντερική διαπερατότητα στο λεύκωμα. Επιπλέον έρευνες απαιτούνται για να καθορισθεί το εάν τα μεθυλιωμένα υδραργυρούχα σε μικρότερες δόσεις προκαλούν παρόμοια αποτελέσματα με τον

HgCl<sub>2</sub>. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν άμεσα την ανάμειξη του μερθειολικού νατρίου στις παρενέργειες των εμβολίων<sup>62</sup>.

### Γ. Ανεπαρκής εντερική ανάπτυξη

Οι *Nelson et al* πρόσφατα δημοσίευσαν ότι αρκετά νευροπεπτίδια (τα οποία αναστέλλουν ή διεγείρουν νευρώνες) και νευροτροπικοί παράγοντες (παράγοντες ανάπτυξης που μεταβάλλουν το μεταβολισμό των νευρώνων, δίνοντας σήμα σε συγκεκριμένα κύτταρα να επιβιώσουν, να διαφοροποιηθούν ή να αναπτυχθούν) ήταν σημαντικά αυξημένοι στο αίμα 69 παιδιών που ανέπτυξαν αυτισμό, συγκριτικά με το αίμα 54 παιδιών που αναπτύχθηκαν φυσιολογικά<sup>71</sup>. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις σε αρχειοθετημένα δείγματα αίματος (που συλλέχθηκαν τυπικά στη γέννα) νεογνών τα οποία γεννήθηκαν στην Καλιφόρνια. Μεταξύ μιας ομάδας 8 νευροενεργών ενώσεων, που μετρήθηκαν με χρωματογραφία ανοσοσυγγένειας, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), το συσχετιζόμενο με το γονίδιο καλσιτονίνης πεπτίδιο (CGRP), εγκεφαλικής προέλευσης νευροτροπικός παράγοντας (BDNF), και η νευροτροπίνη 4/5 (NT 4/5) ήταν αυξημένα. Τα επίπεδα των νευροπεπτιδίων και νευροτροπινών στο αίμα, δεν συσχετίστηκαν με το βαθμό νοητικής υστέρησης ή με την εμφάνιση κρίσεων ή, τέλος, με την υποκατηγορία του αυτισμού ( επιθετικός έναντι μη επιθετικού). Το 90% των αυτιστικών παιδιών είχαν συγκέντρωση VIP που υπερείχε της αντίστοιχης συγκέντρωσης στην ομάδα ελέγχου. Και για τις υπόλοιπες ενώσεις σημειώθηκαν παρόμοια ποσοστά: NT 4/5 87%, CGRP 81%, και BDNF 65%. Στο 94% των αυτιστικών βρεφών, ένα νευροπεπτίδιο (VIP ή CGRP) και μια νευροτροπίνη (BDNF ή NT 4/5) ήταν αυξημένα. Τα ευρήματα της έρευνας δεν αφορούσαν αποκλειστικά τον αυτισμό- παιδιά διαγνωσμένα με διανοητική καθυστέρηση χωρίς αυτισμό εμφάνισαν παρόμοια εικόνα νευροενεργών ενώσεων στο αίμα. Συνεπώς, τα αλλαγμένα επίπεδα νευροπεπτιδίων και νευροτροπινών μπορεί να αποτελούν απαραίτητο, αλλά όχι αποτελεσματικό/επαρκή, παράγοντα ανεπαρκούς εντερικής ανάπτυξης στον αυτισμό.

Το VIP, μέλος της οικογένειας VIP-γλουκαγόνης-σεκρετίνης των νευροπεπτιδίων, αποτελεί ένα νευροδιαβιβαστή σημαντικό στην ανάπτυξη του φλοιού, τη νευρογένεση και τη γένεση των αστροκυττάρων. Επιπρόσθετα, είναι παρόν εκτός των άλλων, στο περιφερικό νευρικό σύστημα, στο ενδοκρινές πάγκρεας και στο νευρικό σύστημα του εντέρου (ENS). Το ENS αποτελεί ένα ανεξάρτητα δρον νευρικό δίκτυο εντός των τοιχωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα, το οποίο ρυθμίζει την έκκριση και την κινητικότητα. Αν και η προέλευση των αυξημένων νευροπεπτιδίων και νευροτροπινών στο αίμα είναι άγνωστη, η αυξημένη έκκριση του VIP (Inhibitory αγωνιστής

στο ENS) από τους νευρώνες του εντέρου ενδέχεται να αναστέλλει την εντερική ανάπτυξη, την κινητικότητα και την έκκριση, και έτσι να παίζει κάποιο ρόλο στα γαστρεντερικά συμπτώματα που συναντώνται στον αυτισμό. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι, σε μια πρόσφατη έρευνα, το 20% των αυτιστικών παιδιών που συμμετέχουν παρουσίασε μειωμένα επίπεδα IgA ορού- τα οποία σχηματίζονται στο έντερο. Ενδεχομένως, σε αυτούς τους ασθενείς, το ανοσοποιητικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ανεπαρκώς ανεπτυγμένο, ή λιγότερο ευαίσθητο στη διέγερση, καθιστώντας τους πιο ευπαθείς στα αντιγόνα<sup>62</sup>.

#### **Δ. Υπεροξειδωση του εντερικού περιεχομένου φαινοβαρβιτάλης, λόγω υποέκκρισης σεκρετίνης**

Όπως αναφέρεται και ανωτέρω, υπάρχουν κάποια περιορισμένα στοιχεία, αν και ακόμα μη επαληθευμένα, σύμφωνα με τα οποία η έκκριση της ορμόνης σεκρετίνης του γαστρεντερικού, είναι ανεπαρκής στον αυτισμό. Στις καλά τεκμηριωμένες λειτουργίες της σεκρετίνης περιλαμβάνονται η διέγερση της έκκρισης του παγκρεατικού όξινου ανθρακικού νατρίου και νερού, αλλά και η αναστολή έκκρισης του γαστρικού οξέος. Αυτές οι δύο δράσεις βοηθούν στη διατήρηση σχεδόν ουδέτερου pH στο εντερικό υγρό φαινοβαρβιτάλης. Η καταλυτική δράση των παγκρεατικών ενζύμων πέψης είναι ευνοϊκότερη σε τιμές pH 7-8, και χαμηλότερες σε όξινες καταστάσεις.

Οι Horvath et al παρατήρησαν οισοφαγική παλινδρόμηση γαστρικού υγρού σε αυτιστικούς ασθενείς. Αυτό θα μπορούσε να προκαλείται από γαστρική υπερέκκριση υδροχλωρικού οξέος<sup>52</sup>. Επίσης, εντόπισαν ανεπαρκή δραστηριότητα του υδρολυτικού ενζύμου και, όταν η σεκρετίνη χορηγούταν ενδοφλέβια, παρατήρησαν υπερέκκριση παγκρεατικού υγρού. Αυτές οι παρατηρήσεις θα μπορούσαν να εξηγηθούν από μια χαμηλότερη της φυσιολογικής απελευθέρωση σεκρετίνης στους αυτιστικούς ασθενείς, μετά από διέγερση των κυττάρων παραγωγής της. Όμως η σεκρετίνη δρα ανασταλτικά στην έκκριση γαστρικού οξέος (HCL). Επομένως, τα μειωμένα επίπεδα σεκρετίνης στο αίμα θα μπορούσαν να επιτρέψουν την αφύσικη αύξηση της έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος καθώς επίσης, να μειώσουν την αλκαλική έκκριση του παγκρέατος. Αυτές οι ξεχωριστές επιδράσεις, εναλλακτικά, θα μπορούσαν να αυξήσουν την οξύτητα του εντερικού περιεχομένου φαινοβαρβιτάλης. Η υψηλότερη, σε αυτήν την περίπτωση, οξύτητα της φαινοβαρβιτάλης θα μπορούσε να αυξήσει υπερβολικά την εντερική διαπερατότητα μέσω της προσβολής της ακεραιότητας των tight junctional complexes. Έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση του εντερικού βλεννογόνου αρουραίων σε



όξινο μεταλλικό άλας για 30λεπτά, κατέληξε σε σοβαρό τραύμα στις άκρες των λαχών και αυξημένη δίοδο της αλβουμίνης (πρωτεΐνη του ορού) από την εντερική κοιλότητα στο αίμα (Lundin P. et al. 1997).

Εάν στον αυτισμό συμβαίνει υποέκκριση σεκρετίνης, τότε θα μπορούσε να είναι κλινικά ωφέλιμη η άνοδος των επιπέδων σεκρετίνης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι Horvath et al (1998) υποστήριξαν ότι 5εβδομάδες ενδοφλέβιας χορήγησης σεκρετίνης ήταν αρκετή για να αυξήσει το ρυθμό παγκρεατικής έκκρισης, 3 ασθενείς παρουσίασαν εξασθένηση των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό και βελτίωση στη συμπεριφορά, περιλαμβανομένης της διεύρυνσης της εκφραστικής γλώσσας. Αυτό το εντυπωσιακό αποτέλεσμα προκάλεσε αξιοσημείωτο ενδιαφέρον. Ωστόσο, όταν αρκετά εργαστήρια επιχείρησαν να πάρουν αντίστοιχα αποτελέσματα από δοκιμασίες με μεγάλο αριθμό ασθενών, δεν εντόπισαν κάποιο όφελος από τη σεκρετίνη, είτε οι ασθενείς λάμβαναν μονές δόσεις 80-83(Sandler AD. et al. 1999, Chez MG. et al. 2005) είτε πολλαπλές (Roberts W. et al. 2001). Συνεπώς, ο μεγάλος όγκος των στοιχείων συνηγορούν κατά της σχέσης υποέκκρισης σεκρετίνης και αυτισμού.

## **6.6 Επίδραση εντερικής λειτουργίας στην αυτιστική συμπεριφορά**

Συχνά τα άτομα με αυτισμό εκδηλώνουν διανοητική καθυστέρηση, καθώς και ασυνήθιστες συμπεριφορές, όπως εμμονές. Αυτά τα στοιχεία αποτελούν ενδείξεις ανεπαρκούς λειτουργίας του ΚΝΣ<sup>2</sup>. Οι έρευνες που περιγράφηκαν παραπάνω παρέχουν τεκμήρια ότι, στον αυτισμό, μεγάλο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, που εκτείνεται από τον οισοφάγο ως το κόλον, είναι παθολογικό<sup>11,22,52,67</sup>. Κάτι τέτοιο δε σημαίνει ότι κάθε πρόβλημα του γαστρεντερικού σχετίζεται με τη λειτουργία του ΚΝΣ. Ωστόσο, οι αναφορές εξασθένησης των αυτιστικών συμπεριφορών σε κάποια παιδιά που ακολούθησαν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης, προβάλλει την πιθανότητα αλλοιωμένη γαστρεντερική λειτουργία να επιδεινώνει τα συμπτώματα του αυτισμού (Lucarelli S. et al. 1995, Knivsberg A. et al. 1995, Knivsberg A. et al. 1990). Είναι γεγονός ότι σε πολύ μικρά παιδιά, ανεπαρκής εγκεφαλική ανάπτυξη μέσω εντερικά σχετιζόμενων οδών, μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν τα δύο πιθανά σενάρια, με τα οποία παθολογική εντερική λειτουργία μπορεί να συμμετέχει σε αλλοιωμένη εγκεφαλική λειτουργία χωρίς να ξεχνάμε ότι η αιτιολογία του αυτισμού είναι πολυπαραγοντική.

### 6.6.1 Μεταβολίτες γλουτένης και γάλατος επεμβαίνουν στην εγκεφαλική λειτουργία

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι γλιαδινομορφίνες και οι καζεομορφίνες που προκύπτουν από τη μερική εντερική πέψη της διαιτητικής γλουτένης και καζεΐνης, αντίστοιχα, απορροφούνται μέσω του “διάτρητου έντερου”, εισέρχονται στο ΚΝΣ και επεμβαίνουν στη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία, εξαιτίας της ομοιότητας των λειτουργικών τμημάτων τους με την οπιοειδή ορμόνη β-ενδορφίνη. Αυτή η υπόθεση αναπτύχθηκε από την πρωτοποριακή δουλειά των *Dohan et al* (1993), ο οποίος πρότεινε ότι η σχιζοφρένεια προκαλείται από διαιτητική υπερφόρτωση σε πεπτίδια προερχόμενα από τη γλουτένη και το γάλα. Άλλοι ερευνητές έχουν αμφισβητήσει το ρόλο της γλουτένης στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας. Ο *Panskepp* (1979), αναπτύσσοντας την υπόθεση πλεονάσματος οπιοειδών, σημείωσε ότι νεαρά ζώα που εκτέθηκαν σε οπιοειδή εκδήλωσαν συμπτώματα συμπεριφοράς παρόμοια με αυτά των αυτιστικών παιδιών. Η επίδραση των οπιοειδών στην ανθρώπινη εγκεφαλική λειτουργία έχει περιγραφεί<sup>62</sup>. Οι γλιαδομορφίνες και καζεομορφίνες δεν υδρολύονται από τα πρωτεολυτικά ένζυμα, και εφόσον αποτελούν πολύ σταθερές οικογένειες ενώσεων, μπορούν να προκαλέσουν μεγάλης διάρκειας επιρροή στο ΚΝΣ. Οι καζεομορφίνες είναι ανιχνεύσιμες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) (*Nyberg F. et al.* 1989). Η καζεομορφίνη-7, ένα μέλος αυτής της οικογένειας, προκάλεσε αλλαγές στη συμπεριφορά όταν χορηγήθηκε ενέσιμα σε αρουραίους (*Sun Z. and Cade JR.* 1999).

Εάν οι εξωμορφίνες όντως επεμβαίνουν στη λειτουργία του ΚΝΣ, είναι λογικό τα αυτιστικά άτομα να έχουν ενδεχομένως υψηλότερα επίπεδα ενδογενών ενδορφινών (όπου περιλαμβάνονται οι εγκεφαλίνες και η β-ενδορφίνη) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τους. Ο *Gillberg* (1985) υποστήριξε ότι 6 από 20 αυτιστικά νεαρά άτομα εκδήλωσαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα εγκεφαλίνων σε ένα συγκεκριμένο κλάσμα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυτοί οι 6 ασθενείς επίσης παρουσίασαν μειωμένη ευαισθησία στον πόνο. Τα επίπεδα ενδορφινών στο οσφυϊκό CFS θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν το τα επίπεδα β-ενδορφίνης στον εγκέφαλο. Σε επακόλουθη έρευνα με δείγμα 30 αυτιστικά παιδιά, οι *Gillberg et al* (1990) βρήκαν ότι οι CFS β-ενδορφίνες ήταν στατιστικά χαμηλότερες από ότι σε μια ομάδα μη ηλικιακά αντιστοιχισμένων, ενήλικων ατόμων. Σε αντίθεση με αυτές τις αναφορές, οι *Nagamitsu et al* (1997) βρήκαν ότι τα επίπεδα της β-ενδορφίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 19 αυτιστικών παιδιών δεν διέφεραν σημαντικά από τα επίπεδα της β-ενδορφίνης σε ηλικιακά σύμφωνη ομάδα ελέγχου. Άρα, τα αποτελέσματα σχετικά με την πιθανότητα αυξημένων επιπέδων ενδογενών β-ενδορφινών στον αυτισμό είναι αντικρουόμενα. Αυτό, όμως, δεν αποκλείει την πιθανότητα οι διαιτητικά προερχόμενες εξωμορφίνες να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση συμπεριφορικών

συμπτωμάτων στον αυτισμό. Μολαταύτα, χρειάζεται πολύ έρευνα ακόμη ώστε να επαληθευτεί κάτι τέτοιο.

Είναι ίσως, σχετικό το γεγονός ότι ασθενείς με κοιλιόκακη που, όπως ισχύει και για τους αυτιστικούς ασθενείς, εκδηλώνουν εντερική παθοφυσιολογία, συχνά εμφανίζουν και ψυχιατρικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης νευρικότητας και κατάθλιψης (Benson GD. et al. 1964, Cooke WT. et al. 1966, Hallert C. et al. 1982). Επιβολή δίαιτας ελεύθερης γλουτένης προκαλεί έναν ραγδαίο περιορισμό αυτών των συμπτωμάτων στους ασθενείς με κοιλιόκακη. Αντίστοιχα, ο *Dohan* (1983) ανέφερε ανέκδοτα στοιχεία υψηλής συχνότητας εμφάνισης της κοιλιόκακης σε σχιζοφρενείς ασθενείς.

### **Ελεύθερη Γλουτένης- Ελεύθερη Καζεΐνης Δίαιτα (GFCF diet)**

Η ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης δίαιτα δεν αποτελεί αυτή τη στιγμή μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες (αναπτυξιακές ή μη εκπαιδευτικές) των συμπτωμάτων του αυτισμού<sup>72</sup>. Η δημοτικότητα αυτής της παρέμβασης πιθανά στηρίζεται στην υπόθεση ότι αποτελεί μια υγιεινή, μη παρεμβατική προσέγγιση και παρουσιάζεται με μια αισιόδοξη πιθανότητα ταχείας ανταπόκρισης. Το σκεπτικό της χρήσης της ελεύθερης γλουτένης / καζεΐνης δίαιτας βασίζεται στην υπόθεση ότι παιδιά με αυτισμό (ή άλλη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού) έχουν “διάτρητο έντερο” που σχετίζεται με ανικανότητα πλήρους αποικοδόμησης επιλεγμένων πρωτεϊνών (π.χ. γλουτένη και καζεΐνη), με αποτέλεσμα τη συστηματική απορρόφηση πεπτιδικών τεμαχίων. Αυτές οι γλιαδινομορφίνες (από κριθάρι, σίκαλη, βρώμη και σιτάρι) και καζεομορφίνες (από όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα) δρουν στη συνέχεια κεντρικά σαν ενδογενή οπιοειδή. Η σύγκριση μιας οπιοειδούς επίδρασης με αυτιστικά συμπτώματα παραμένει καθαρά θεωρητική<sup>73,74</sup>. Ωστόσο, η χρήση δίαιτας που αποκλείει τη γλουτένη και την καζεΐνη είναι διαδεδομένη και στην μη ιατρική βιβλιογραφία υπάρχουν συχνά αναφορές επιτυχίας<sup>7,75</sup>.

Η σημασία των αυξημένων επιπέδων πεπτιδίων, σχετιζόμενων με τη γλουτένη και την καζεΐνη, στα ούρα παραμένει υπό αμφισβήτηση<sup>7,74,76</sup>. Οι *Micali et al* έκαναν το 2004 μια ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών διαίτων περιορισμού γλουτένης και / ή καζεΐνης. Μόνο μια δοκιμή πληρούσε τα κριτήρια τους για ανασκόπηση, οπότε δεν γινόταν να ολοκληρωθεί κάποια μεταανάλυση. Η δοκιμή αυτή, που πραγματοποιήθηκε από τους *Knivsberg et al* το 1995, υποστήριξε μείωση στις αυτιστικές τάσεις στη διάρκεια ενός χρόνου παρέμβασης,

συγκρινόμενες με τον προηγούμενο χρόνο. Διπλά τυφλές, placebo- ελεγχόμενες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη.

Σε έναν πληθυσμό όπου η τροφική επιλεκτικότητα είναι συνήθης, επιπρόσθετος διατροφικός περιορισμός μπορεί να επιδράσει αρνητικά στη διατροφική του κατάσταση. Το γάλα αποτελεί βασική πηγή βιταμίνης D, ασβεστίου και πρωτεϊνών για τα παιδιά, συνεπώς απαιτείται συνεχής έλεγχος της διατροφικής τους κατάστασης. Επιπλέον, το κόστος και το στρες που σχετίζονται με την εναρμόνιση σε μια τέτοια δίαιτα θα πρέπει να συνυπολογίζονται από τις οικογένειες που επιλέγουν την εν λόγω παρέμβαση. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να έχει αξία σε επιλεγμένους πληθυσμούς, για επιλεγμένα συμπτώματα. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία ούτε υποστηρίζει ούτε αντικρούει τις ανέκδοτες αναφορές οφέλους της δίαιτας αυτής. Στο κοντινό μέλλον, περισσότερα στοιχεία θα είναι διαθέσιμα ώστε να γίνουν αξιολογήσεις βασιζόμενες σε αξιόπιστες πληροφορίες.

#### **6.6.2 Έλλειψη της Βιταμίνης B12 βλάπτει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος**

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, μειωμένη εντερική απορρόφηση της Βιταμίνης B12 προκαλεί έλλειψη της, η οποία καταλήγει σε παθολογική νευρική λειτουργία. Η διαιτητική βιταμίνη B12 φυσιολογικά απορροφάται στον ειλεό του λεπτού εντέρου. Παθολογική κατάσταση στο βλεννογόνο του ειλεού αυτιστικών ασθενών, όπως παρατηρήθηκε σε έρευνες που προαναφέρθηκαν, θα μπορούσε να επεμβαίνει στη διαδικασία μεταφοράς της βιταμίνης B12 στα κύτταρα απορρόφησης του ειλεού. Εάν η απορρόφηση έχει ανασταλεί σημαντικά, τα προκύπτοντα χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα μπορούν να επηρεάσουν το σχηματισμό μυελίνης, της λιποπρωτεϊνικό υλικό που περιβάλλει τον άξονα των μυελινομένων νευρικών ινών (Dillon MJ. et al. 1974). Η μυελίνη είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική μεταφορά νευρικών σημάτων από το σημείο παραγωγής τους στις μυελινομένες νευρικές ίνες. Οι *Wakefield et al* παρατήρησαν ότι σε συνδυασμό με το παθολογικό έντερο στους αυτιστικούς πληθυσμούς, η απορρόφηση της βιταμίνης B12 ήταν σημαντικά μειωμένη σε καθένα από τα 8 αυτιστικά άτομα, των οποίων μετρήθηκε η έκκριση μεθυλομαλονικού οξέος στα ούρα<sup>21</sup>. Το συγκεκριμένο οξύ μετατρέπεται φυσιολογικά σε σουκινυλ-συνένζυμο Α από μια B12-εξαρτώμενη μουτάση. Έλλειψη βιταμίνης B12 οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα μουτάσης και υπερέκκριση μεθυλομαλονικού οξέος στα ούρα. Οι *Wakefield et al* πρότειναν ότι η μυελινογένεση, σαν αποτέλεσμα της έλλειψης βιταμίνης B12, μπορεί να είναι μειωμένη στον

αυτισμό. Ωστόσο, στοιχεία που να επιβεβαιώνουν αυτή την άποψη δεν υπάρχουν προς το παρόν<sup>21</sup>.

### 6.6.3 Ανάλυση Κοπράνων, Υπερανάπτυξη Ζύμης και Δυσβίωση

Η εμφάνιση των κοπράνων είναι συνήθως μη φυσιολογική στο φάσμα του αυτισμού, ενώ οι καλλιέργειες κοπράνων συχνά αποκαλύπτουν μια ποικιλία ανωμαλιών<sup>7</sup>.

Το 1986 ο Crook υποστήριξε ότι η υπερανάπτυξη μύκητα του γένους *candida* στο έντερο μπορεί να εμφανιστεί δευτερογενώς στη χρήση αντιβιοτικών, σε υποκείμενη ανοσοποιητική αλλοίωση ή σε πέψη επεξεργασμένων σακχάρων και άλλων τροφών που προάγουν την ανάπτυξη ζύμης (υπόθεση σχετικά με την αιτία των συμπτωμάτων του αυτισμού). Αν και ισχύει ότι η χρήση αντιβιοτικών μπορεί να αλλάξει την εντερική βακτηριακή χλωρίδα και να οδηγήσει σε μόλυνση, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κλασική αντιβιοτική χρήση οδηγεί σε εντερική μόλυνση από *candida* σε άτομα με φυσιολογική ανοσοποίηση<sup>21,22,52</sup>.

Παθογόνοι οργανισμοί μπορεί να επιτεθούν απευθείας στον γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά αρκετοί επίσης παράγουν μια ποικιλία τοξινών (που ανιχνεύονται μέσω του ελέγχου οργανικού οξέως στα ούρα) που μπορούν να έχουν επιδράσεις σε σωματικά συστήματα. Οι *Shaw et al* (2002) δημοσίευσαν μια μεγάλη γκάμα οργανικών οξέων που ανίχνευσαν στα ούρα δειγμάτων αυτιστικών παιδιών. Στην περίπτωση ενός αγοριού με φαινομενικό αυτισμό οπισθοδρόμησης, το οποίο λάμβανε επανειλημμένα αντιβιοτικά, παρουσιάστηκαν αφύσικα αυξημένα επίπεδα ταρταρικού οξέως στα ούρα. Το αγόρι αυτό ανταποκρίθηκε θετικά σε φαρμακευτική αγωγή με μυκητοκτόνο (*Nystatin*) και ακολούθως τα επίπεδα ταρταρικού στα ούρα κατέβηκαν. Το ταρταρικό οξύ είναι ένα δυνητικά βλαβερό εγκεκριμένο πρόσθετο τροφίμων. Μπορεί να βρεθεί στα ούρα αυτιστικών παιδιών σε πολύ υψηλά επίπεδα, και η πηγή του είναι ασαφής. Ο *Shaw* πρότεινε ότι θα μπορούσε να αποτελεί ένα προϊόν της διάσπασης της αραβινόζης στο έντερο<sup>7</sup>. Η αραβινόζη είναι μια αλδόζη με γλυκιά γεύση και συναντάται σε κάποια τρόφιμα (π.χ. στα μήλα). Έχει τη δυνατότητα να πάρει μέρος σε αντιδράσεις πολυμερισμού με πρωτεΐνες (τύπου *Schiff*) και με τον τρόπο αυτό να βλάψει τη λειτουργία. Αυξημένα επίπεδα αραβινόζης ούρων έχει συνδεθεί με υπερανάπτυξη ζύμης (είδη *Candida*). Ο *Shaw* ανέλυσε τα ούρα περισσότερων από 95 αυτιστικών παιδιών και 20ηλικιακά αντιστοιχισμένων ατόμων της ομάδας ελέγχου και βρήκε ότι τα μέσα επίπεδα αραβινόζης ήταν 5 φορές υψηλότερα στο δείγμα. Ωστόσο, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν ήταν ατελή, ενώ δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση<sup>7</sup>. Ο *Shaw* υποστηρίζει ότι όταν τα παιδιά με τα αφύσικα υψηλά επίπεδα αραβινόζης ούρων ακολούθησαν

μυκητοκτόνο αγωγή, τα επίπεδα αραβινόζης έπεσαν, ενώ δεν έλεγξαν για gram (-) αερόβιους βάκιλους<sup>38</sup>.

Δύο μικρές μελέτες των *Finegold et al.* βρήκαν περιορισμένα στοιχεία ανώμαλων επιπέδων αναερόβιων βακτηρίων, κυρίως αυξήσεις στα κλοστρίδια. Έρευνες από τους Horvath (University of Maryland) και Buie (Harvard), αποκάλυψε δυσαπορρόφηση υδατανθράκων σε παιδιά με ASD, ενώ η δουλειά του Shaw αναφέρει ότι μικροοργανισμοί του εντέρου αποτελούν την αιτία της δυσβίωσης (ανισορροπία μικροοργανισμών εντέρου και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα χρόνιας φύσης) στο σύνδρομο<sup>77</sup>.

Οι θεραπείες περιορισμού της υπερανάπτυξης της ζύμης περιλαμβάνουν συμβατικά συστηματικά μυκητοκτόνα, προβιοτικούς παράγοντες, όπως οξεόφιλα (*acidophilus*) και λακτοβάκιλλοι (*lactobacillus*) για τη μεταβολή της βακτηριακής χλωρίδας το εντέρου<sup>78</sup> και διατροφικές ρυθμίσεις για τη μείωση του υποστρώματος της ζύμης. Δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη κλινικές δοκιμές που να μελετούν αυτές τις παρεμβάσεις, μολαταύτα παραμένουν δημοφιλείς. Ο περιορισμός των επεξεργασμένων σακχάρων στη διαίτα δεν είναι αποδεδειγμένο ότι περιορίζει την ανάπτυξη ζύμης (*Candida* ή άλλων πιο σπάνιων ειδών). Χρόνια χρήση μυκητοκτόνων παραγόντων, όπως η φλουκοναζόλη (αντιμυκητιασικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από μύκητες) απαιτεί τον έλεγχο για ηπατοτοξικότητα και αποφολιδωτική δερματίτιδα. Ενώ οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, επιγαστραλγία, διάρροια και μετεωρισμός). Η νυστατίνη δεν απορροφάται συστηματικά, εντούτοις μπορεί να οδηγήσει σε διάρροια. Αυτή η εκδήλωση μερικές φορές μεταφράζεται σαν αντίδραση “σταδιακού θανάτου” με περιορισμό της ζύμης στο κόλον. Δεν υπάρχουν γνωστές αρνητικές παρενέργειες των προβιοτικών παραγόντων ή μιας διαίτας ελεύθερης ζύμης. Η παρουσία ενδιάμεσων του κύκλου του Krebs, δυνητικά μυκητιακής προέλευσης, στα ούρα κάποιων παιδιών με αυτισμό απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

## **I. Δίαιτα Συγκεκριμένων Υδατανθράκων (SCD)**

Όταν το έντερο παρουσιάζει φλεγμονή από τις επιδράσεις της δυσβίωσης, δεν έχει την ικανότητα να διασπάσει μόρια που είναι πολύ μεγάλα ώστε να μεταφερθούν διαμέσου την εντερικής επιφάνειας στην αιματική κυκλοφορία. Άντ’ αυτού, το άπεπτο άμυλο και τα μόρια γλυκόζης λειτουργούν ως μια διαρκής πηγή θρέψης για βακτήρια και μύκητες. Ο στόχος της SCD είναι η απομάκρυνση όλων των υδατανθρακικών πηγών με μέγεθος που δεν επιτρέπει την είσοδο στην

αιματική κυκλοφορία. Αυτή η δίαιτα στηρίζεται στην υπόθεση ότι η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού (αφύσικη διαπερατότητα και δυσβίωση) που βιώνουν παιδιά με αυτισμό μπορούν να αντιμετωπιστούν με μια δίαιτα που περιλαμβάνει υδατάνθρακες μικρότερου μεγέθους, ώστε να μην απαιτείται αποικοδόμηση τους (Gottschall E. 2004.). Αυτή η δίαιτα αναπτύχθηκε αρχικά για άτομα με κοιλιοκάκη. Πρακτικά, οι δισακχαρίτες και πολυσακχαρίτες αποφεύγονται και προτιμώνται οι μονοσακχαρίτες. Η αποχή από αυτούς τους μεγαλύτερους υδατάνθρακες, που αποτελούν τροφή για τους αφύσικα ανεπτυγμένους μικροοργανισμούς του εντέρου, βοηθά στη θανάτωση της υπερανπτυγμένης ζύμης και βακτηρίων. Στη συνέχεια αναμένεται ότι μειώνεται η δυσαπορρόφηση, η εντερική χλωρίδα εξισορροπείται και ενθαρρύνεται η επούλωση. Η κατανάλωση SCD γιαουρτιού ή προβιοτικών υποστηρίζεται ότι επαναφέρει ξανά τα επίπεδα των “καλής χλωρίδας” που έχει υπό έλεγχο την ζύμη και τα “κακά βακτήρια”<sup>77</sup>.

Η προτεραιότητα της SCD είναι κυρίως η διαχείριση της αιτίας της δυσανεξίας στη γλουτένη και την καζεΐνη και λιγότερο η θεραπεία των συμπτωμάτων. Προσπαθεί να αντιμετωπίσει τον αυτισμό από μια εξελιγμένη επιστημονική σκοπιά και να βελτιώσει τη δομή του εντερικού τοιχώματος. Όταν το εντερικό τοίχωμα είναι σοβαρά “τραυματισμένο”, αντί της προσωρινής επιδιόρθωσης η SCD επιχειρεί να το θεραπεύσει. Είναι επιλεκτική ως προς το φαγητό και τα συστατικά του, καθώς και ως προς το που και πως αυτά τα τρόφιμα πέπτονται.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής, παρά μόνο ανέκδοτες αναφορές. Οι γιατροί του προγράμματος DAN! (Defeat Autism Now) υποστηρίζουν ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση έχει σημειώσει περίπου 100% επιτυχία<sup>77</sup>. Υποστηρίζουν ότι επιφέρει κανονικοποίηση της πέψης που επιφέρει βελτίωση της συμπεριφοράς, της αντίληψης και της ανάπτυξης της γλώσσας. Ο Dr Sidney Baker, ένας από τους ιδρυτές του προγράμματος, έχει δηλώσει: “Καμία άλλη από τις βιολογικές θεραπείες που έχω παρακολουθήσει δεν έχει συναντήσει τόση επιτυχία”. Γιατροί και νοσοκόμες κλινικών που τρέχουν κλινικές παρόμοιες των κλινικών DAN! παρέχουν πληροφόρηση για την εν λόγω παρέμβαση και δίνουν έμφαση στην αυστηρή εναρμόνιση με τις συστάσεις. Κλινικές με λίγη ενημέρωση για τη δίαιτα ή με πρωτόκολλα που αντιτίθενται σε αυτή, σημειώνουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας στη θεραπεία του αυτισμού<sup>77</sup>.

Σε περίπτωση χρήσης της SCD, είναι απαραίτητη η προσοχή σχετικά με διατροφική επάρκεια. Όπως ισχύει και με άλλες δίαιτες για παιδιά με κάποια αναπτυξιακή διαταραχή ή με αυτισμό, η

SCD προσθέτει πίεση στις οικογένειες που την επιλέγουν και υψηλότερες προσδοκίες, καθώς και μια επιπρόσθετη πηγή ενοχής εάν δεν παρατηρηθούν αλλαγές.

## **II. Προβιοτικά**

Μερικά παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν μαλακά κόπρανα, ενώ έχει αναφερθεί ότι έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα παθογόνων μικροοργανισμών (όπως *Clostridium Histolyticum*) στην εντερική χλωρίδα, συγκριτικά με τα παιδιά που αναπτύσσονται φυσιολογικά<sup>43</sup>. Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα προβιοτικά μπορεί να δράσουν θετικά σε αυτόν τον πληθυσμό, ιδίως εάν το παιδί έχει λάβει διάφορες δοσολογίες από ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών και/ ή παρουσιάζει κολίτιδα<sup>53,78</sup>. Παρόλο που δεν υπάρχουν δημοσιευμένες έρευνες που να μελετούν τη χρήση προβιοτικών στον αυτισμό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να επαναφέρουν την ισορροπία στην εντερική χλωρίδα και να μειώσουν τις τοξίνες που παράγονται από τα βακτήρια, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην γαστρεντερική δυσλειτουργία και να ασκούν επιδράσεις σε σωματικά συστήματα μέσω των μεταβολικών τους προϊόντων.



## 7 Η Αρωγή της Διατροφής στη Ρύθμιση του Ανοσοποιητικού

Πολλά παιδιά και ενήλικες υποστηρίζουν ότι υποφέρουν από τροφικές αλλεργίες (*Vojdani et al.* 2004). Ενώ οι περισσότεροι γιατροί επιμένουν ότι οι τροφικές αλλεργίες είναι ιδιαίτερα σπάνιες και οι τροφικές δυσανοχές (ή τροφική ευαισθησία) σχεδόν ανύπαρκτες, σε πολύ μεγάλο αριθμό περιπτώσεων τέτοιων ασθενών περιοριστικές δίαιτες και δίαιτες “εκ περιτροπής” έχουν προσφέρει ανακούφιση από τα δυσάρεστα συμπτώματα (*Bock et Atkins* 1990)<sup>75</sup>. Αν και η ύπαρξη τροφικών αλλεργιών είναι αναμφισβήτητη, οι αρνητικές αντιδράσεις σε τρόφιμα χωρίς αλλεργική αντίδραση (γνωστές ως τροφικές δυσανεξίες) είναι πολύ πιο διαδεδομένες (*Rapp* 1991 και *Nsouli et al* 1994).

Με τον όρο “αλλεργία” εννοείται οποιαδήποτε αντίδραση σε κάποιο, κατά τα άλλα αθώο τρόφιμο ή συστατικό τροφίμου, που εμπλέκει το ανοσοποιητικό σύστημα (*American Academy of Allergy and Immunology*). Τα συστατικά ή τρόφιμα που προκαλούν αλλεργία καλούνται αλλεργιογόνα, ενώ η εισαγωγή τους σε ένα ευαίσθητο σε αυτό άτομα προκαλεί παραγωγή αντισωμάτων τα οποία και διεγείρουν την αλλεργική αντίδραση. Πιστεύεται ότι πρόκειται για κληρονομούμενο χαρακτηριστικό. Άτομα με τέτοιο γενετικό υπόβαθρο, μετά την πέψη του αλλεργιογόνου παράγουν αυξημένες ποσότητες αντισωμάτων IgE οι οποίες κυκλοφορούν στο αίμα, προσδένονται στα βασεόφιλα και μέσω αυτών στα κύτταρα του συνδετικού ιστού, τα οποία και είναι υπεύθυνα για πολλά από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα των αλλεργιών. Τόσο τα βασεόφιλα όσο και τα κύτταρα του συνδετικού ιστού παράγουν ουσίες (όπως η ισταμίνη) που προκαλούν τις δυσάρεστες αντιδράσεις- τα αλλεργικά συμπτώματα (*Bock et Atkins* 1990 και *Rapp* 1991). Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολέγιο Αλλεργίας, Άσθματος και Ανοσολογίας, τα πιο πιθανά αλλεργιογόνα είναι το γάλα, τα ψάρια, τα καρύδια, τα θαλασσινά, η σόγια και το σιτάρι<sup>75</sup>. Εργαστηριακές δοκιμές αλλεργίας γίνονται με δερματικά τεστ και αιματολογικές εξετάσεις. Τα δύο συνήθη αλλεργικά τεστ είναι το ραδιο-αλλεργιο-απορροφητικό τεστ (RAST) και η ανοσοαπορροφητική ανάλυση (ELISA). Ωστόσο δεν αποτελούν ατράνταχτες αποδείξεις ύπαρξης αλλεργίας, και συχνά συστήνεται περιοριστική δίαιτα για το ύποπτο τρόφιμο. Τα μολυσμένα τρόφιμα (*Dr Kazuhiko Kakuta*) και η μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών σε μικρή ηλικία (όπως στην περίπτωση μολύνσεων του αυτιού) πιστεύεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη αλλεργίας.

Η “τροφική δυσανεξία” αποτελεί ένα πιο γενικό όρο που αναφέρεται σε μια αρνητική αντίδραση σε κάποιο τρόφιμο ή συστατικό τροφίμου, η οποία δεν εμπλέκει το ανοσοποιητικό

σύστημα (Edelson 1997). Τόσο τα δερματικά τεστ, όσο και οι αιματολογικές εξετάσεις ελέγχου αλλεργιών βγαίνουν αρνητικές στις δυσανεξίες. Η αιτία εμφάνισης τους αγνοείται, μολαταύτα είναι πιθανό πολλές από αυτές να είναι το αποτέλεσμα μεταβολικής αντίδρασης. Γονιδιακές μεταλλάξεις μπορούν να αλλάξουν τη δομή ενός ενζύμου που σχετίζεται με τη λειτουργία της πέψης, με τρόπο που να το καταστήσουν ανίκανο να επιτελέσει την λειτουργία του. Υπάρχουν χιλιάδες ενζύμων που εμπλέκονται στην πέψη, και η ανεπαρκής λειτουργία ενός και μόνο από αυτά μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα.

Μια πολύ γνωστή δυσανεξία είναι αυτή της λακτόζης, η οποία και οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου που τη διασπά, δηλαδή της λακτάσης. Οι επιπτώσεις αυτής της δυσανεξίας, αν η πρόσληψη της λακτόζης δεν ελεγχθεί, μπορεί να αφορούν σοβαρά γαστρεντερικά προβλήματα. Άλλη γνωστή τροφική δυσανεξία είναι αυτή που οδηγεί σε κοιλιοκάκη. Ασθενείς με κοιλιοκάκη δεν μπορούν να πέψουν σωστά την γλουτένη. Πρόκειται για μεταβολική διαταραχή και όχι για αλλεργική αντίδραση. Ομοίως, είναι σίγουρο ότι υπάρχουν και άλλες μεταβολικές αντιδράσεις σε συγκεκριμένα τρόφιμα, κατά τις οποίες η διαδικασία της πέψης των τροφών αυτών δεν είναι φυσιολογική. Οι *Bock et Atkins*, μέσω της ανασκόπησης πολυάριθμων ερευνών για τροφικές δυσανεξίες, κατέληξαν ότι το 95% τέτοιων αντιδράσεων βρέθηκε να οφείλονται σε μικρό αριθμό τροφών, και συγκεκριμένα στα εξής: αυγά, γάλα, καρύδια, σόγια, ψάρι, καλαμπόκι και σιτάρι<sup>75</sup>.

Στις τροφικές δυσανεξίες οι αντιδράσεις στα υπεύθυνα τρόφιμα ενδέχεται να μην είναι άμεσες, αλλά είναι πιθανό να λάβουν χώρα από μία ώρα ως και μία μέρα μετά την κατανάλωση. Αυτός είναι και ο λόγος που είναι δύσκολο να ανιχνευθεί το μη ανεκτό συστατικό. Οι τροφικές αλλεργίες που προκαλούν άμεση αντίδραση, είναι εύκολο να απομονωθούν αφού τα άτομα αυτά αντιδρούν συνήθως σε λίγα φαγητά. Αντίθετα, στην περίπτωση της καθυστερημένης αντίδρασης, τα άτομα γενικά αντιδρούν σε αρκετά φαγητά και συχνά αναζητούν έντονα τα τρόφιμα αυτά...Κάτι τέτοιο είναι ιδιαίτερα σπάνιο στις τροφικές αλλεργίες και τα άτομα που εκδηλώνουν άμεσα αντίδραση.

### **Διαιτητικός περιορισμός γνωστών αλλεργιογόνων**

Μια μελέτη των *Kushak et Buie* υπέδειξε ότι παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλά επίπεδα και /ή χαμηλής δραστηριότητας πεπτικά ένζυμα για ποικιλία σακχάρων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα πλήρους πέψης αμυλούχων και απλών σακχάρων. Ενώ, κάποιες έρευνες έχουν καταδείξει ότι η εντερική φλεγμονή είναι κοινή σε κάποια υποομάδα στον αυτισμό (*Kushak R and Buie T 2004, Wakefield et al. 2000, Horvath K. et al. 1999, 2002*). Κάτι τέτοιο μπορεί να

καταλήξει σε “διάτρητο έντερο” που μπορεί να επιτρέψει σε τρόφιμα μερικής πέψης να περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος και δυνητικά να προκληθούν αλλεργικές αντιδράσεις<sup>75</sup>.

Εάν είναι παρούσα κάποια τεκμηριωμένη τροφική αλλεργία, οι σχετιζόμενες με τα συμπτώματα αρνητικές συμπεριφορές μπορούν να περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, άρνηση φαγητού και διαταραχές ύπνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να θεωρηθούν ως αρνητικές συμπεριφορές. Οι *Lucarelli et al* (1995) υποστήριξαν μέσω της έρευνάς τους ότι το ένα τρίτο από τα 36 αυτιστικά παιδιά του δείγματος τους παρουσίαζε τροφικές αλλεργίες, όπως τεκμηριώθηκε από δερματικά τεστ<sup>79</sup>. Για 8 εβδομάδες ακολουθήθηκε διαιτητικός περιορισμός του αναγνωρισμένου αλλεργιογόνου τροφίμου, καθώς και του γάλατος. Το μέσο ελέγχου της επίδρασης της θεραπείας αποτέλεσε μια γενική κλίμακα εκτίμησης της συμπεριφοράς. Διπλά-τυφλές τροφικές προκλήσεις μετά τις 8 εβδομάδες του τροφικού περιορισμού, οδήγησαν σε χειροτέρευση της συμπεριφοράς, σύμφωνα με την κλίμακα.

Σε περίπτωση υποψίας αλλεργικών αντιδράσεων, πριν την έναρξη μιας δίαιτας περιορισμού του πιθανού τροφικού αλλεργιογόνου συνιστάται η σχολαστική καταγραφή, για τουλάχιστον μια με δύο εβδομάδες, της καθημερινής συμπεριφοράς του αυτιστικού παιδιού, η οποία και παρουσιάζεται γραφικά. Με τον τρόπο αυτό δίδεται μια εικόνα της προ-παρέμβασης συμπεριφοράς που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σύγκριση με τα αντίστοιχα στοιχεία που θα προκύψουν μετά την παρέμβαση. Ακόμη πιο αξιόπιστα στοιχεία θα προκύψουν εάν κάποιο “τυφλό” για τη δίαιτα άτομο (π.χ. δάσκαλος, γιατρός) κρατά επίσης ημερολόγιο συμπεριφοράς του παιδιού.

## 8 Ρύθμιση Νευροδιαβιβαστών και Νευροπεπτιδίων

Το Ινστιτούτο Μελέτης Αυτισμού (Autism Research Institute) εξετάζει τους γονείς που επικοινωνούν μαζί του αναφορικά με τις θεραπευτικές επιλογές και τις εντυπώσεις τους. Σύμφωνα με αυτό το ερωτηματολόγιο, προκύπτει ότι τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων είναι η βιταμίνη Β6 και το μαγνήσιο, η διμεθυλογλυκίνη (DMG) και η βιταμίνη C<sup>72</sup>.

Τα διατροφικά συμπληρώματα περιλαμβάνουν βιταμίνες, μέταλλα και άλλα συστατικά που θεωρούνται ως “φυσικά” και διαθέσιμα άνευ ιατρικής συνταγής. Ο προτεινόμενος μηχανισμός βελτίωσης με τη χρήση βιταμινών και συμπληρωμάτων είναι μέσω αύξησης της διαθεσιμότητας διαφόρων συστατικών ή συμπαραγόντων<sup>80</sup> και/ ή αντιστάθμισης προτεινόμενων βιοχημικών ανωμαλιών που ενδεχόμενα συμβάλουν στην εμφάνιση αυτισμού<sup>81</sup>. Περιστασιακά έχουν συλλεχθεί στοιχεία σχετικά με ελλείψεις ποικίλων ενδογενών βιταμινών. Επίσης, εμβρυϊκές ανωμαλίες σχετιζόμενες με προγεννητικές ανεπάρκειες στα πλαίσια γενετικής προδιάθεσης, έχουν οδηγήσει σε αυτό το συμπέρασμα (π.χ. φολικό οξύ και ελαττώματα νευρικού σωλήνα)<sup>23</sup>. Σαφώς κάποια παιδιά με αυτισμό μπορεί να έχουν διατροφικές ελλείψεις, όμως δεν έχει αποδειχθεί κάποια συσχέτιση με την αιτιολογία του συνδρόμου. Οι συνιστώμενες δόσεις συμπληρωμάτων τυπικά υπερβαίνουν τη μέγιστη επιτρεπόμενη ημερήσια πρόσληψη, ενώ τα δεδομένα από βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες παρενέργειες είναι περιορισμένα.

Τα συμπληρώματα που θα συζητηθούν περιλαμβάνουν όσα σχετίζονται με την παραγωγή νευροδιαβιβαστών (βιταμίνες C, Β6 και Β12, φολικό οξύ, μαγνήσιο, διμέθυλο-γλυκίνη, D-κυκλοσερίνη, τυροσίνη, τρυπτοφάνη, L-καρνοσίνη και cyproheptadine), νευροπεπτιδίων (οκυτοκίνη) και ανοσοποιητική μεσολάβηση από δεύτερα μηνύματα (απαραίτητα λιπαρά οξέα).

### 8.1 Πυριδοξίνη και Μαγνήσιο

Σε μια έρευνα, με συμπλήρωση ερωτηματολογίου από γονείς αυτιστικών παιδιών, ο συνδυασμός Πυριδοξίνης (βιταμίνη Β6) και Μαγνησίου ανιχνεύθηκε ως το συχνότερα χρησιμοποιούμενο συμπλήρωμα για τη θεραπεία του αυτισμού<sup>72</sup>. Η πυριδοξίνη δρα ως συμπαράγοντας στη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νορεπινεφρίνη και της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη, και έτσι αυξάνει τα επίπεδα της σεροτονίνης. Επιπλέον, παίζει ρόλο στη σύνθεση άλλων

νευροδιαβιβαστών, περιλαμβανομένων των βιογενών αμινών (ντοπαμίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη) και του συστήματος GABA<sup>23</sup>. Η συμπληρωματική, σε υψηλές δόσεις, λήψη πυριδοξίνης και μαγνησίου (HDPM) υποστηρίζεται ότι έχει ωφέλιμες επιδράσεις στα συμπτώματα του κλασσικού αυτισμού.

Έχει διενεργηθεί ένας αριθμός κλινικών δοκιμών, ενώ πολλές από τις δημοσιεύσεις αφορούν είτε ανασκοπήσεις ή ανοιχτές μελέτες, που δεν εξαλείφουν την πιθανότητα επίδρασης placebo. Διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές χαμηλής δόσης (Findling et al, n=10)<sup>82</sup> και υψηλής δόσης (Tolbert et al, n=15 1993)<sup>1</sup> πυριδοξίνης (καθώς και μαγνησίου) δεν επέδειξαν αποτελεσματικότητα στη βελτίωση συμπτωμάτων του αυτισμού σε μικρά δείγματα. Μια τρίτη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, των η μελέτη των *Kuriyama et al* (2002), συγκρίνοντας την πυριδοξίνη με placebo βρήκε ότι το προφορικό IQ βελτιώθηκε στην ομάδα θεραπείας(n=8). Οι Pfeiffer et al και οι Nye and Brice έκαναν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και κατέληξαν ότι, λόγω μεθοδολογικών σφαλμάτων και μικρού δείγματος, δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν συστάσεις για την εν λόγω παρέμβαση<sup>23</sup>.

Αν και δεν αναφέρεται κλινικά σε κάποια από τις έρευνες, οι αρνητικές παρενέργειες της περίσσειας πυριδοξίνης, αν και ήπιες βραχυπρόθεσμα, μακροπρόθεσμα υπάρχει πιθανότητα να είναι σημαντικές, όπως περιφερική νευροπάθεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για κάποιο μέγιστο ανεκτό όριο πρόσληψης στα παιδιά (ως ασφαλής δόση για ενήλικες φαίνεται να είναι λιγότερη από 100-150mg/ μέρα).

## 8.2 Διμεθυλογλυκίνη

Το δεύτερο στη σειρά πιο συχνά χρησιμοποιούμενο συμπλήρωμα, σύμφωνα με το Ινστιτούτο Μελέτης Αυτισμού, είναι η διμεθυλογλυκίνη (DMG). Η DMG τεχνικά δεν αποτελεί βιταμίνη, παρόλα αυτά πωλείται σαν διατροφικό συμπλήρωμα. Μεταβολίζεται στο συκώτι, δίνοντας τελικά τη γλυκίνη, έναν διεγερτικό νευροδιαβιβαστή. Αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί, πιθανολογείται, επίσης, ότι προάγει το ανοσοποιητικό. Μολονότι υπάρχουν πολυάριθμες ανέκδοτες αναφορές ότι η DMG μειώνει τις αυτιστικές συμπεριφορές και βελτιώνει το λόγο, δύο διπλά τυφλές, placebo-ελεγχόμενες έρευνες (*Bolman and Richmond*, με n=10 και *Kern et al.*, με n=37) δεν κατέδειξαν διαφορές μεταξύ της DMG (πρόσληψη μικρής δόσης) και placebo. Οι *Bolman and Richmond* χρησιμοποίησαν κλινικές κλίμακες κατάταξης χωρίς να σημειώσουν κλινική βελτίωση. Οι *Kern et al.* σημείωσαν τη βελτίωση στη συμπεριφορά και στις δύο ομάδες.

Σε αυτές τις μελέτες αναφέρονται λίγες παρενέργειες. Ένας από τους συμμετέχοντες εκδήλωσε συμπτώματα υπερδραστηριότητας, που οδήγησε σε τερματισμό της χορήγησης συμπληρώματος<sup>23</sup>. Παρά την απουσία στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της, η DMG παραμένει ιδιαίτερα δημοφιλής παρέμβαση.

### 8.3 Φολικό Οξύ

Η συμπληρωματική χορήγηση φολικού οξέος (Βιταμίνη B9) τυπικά γίνεται μέσω κάποιου πολυβιταμινούχου. Ο δυνητικός μηχανισμός χειρισμού των συμπτωμάτων του αυτισμού περιλαμβάνει παροχή επιπρόσθετου υποστρώματος ως συμπαράγοντα στις αντιδράσεις μεθυλίωσης που λαμβάνουν χώρα στη σύνθεση και το μεταβολισμό των κατεχολαμίνων<sup>23</sup>. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να ερευνούν την αποτελεσματικότητα ή τις παρενέργειες του φολικού οξέος στα παιδιά με αυτισμό.

### 8.4 Βιταμίνη B12

Έχει προταθεί ότι υπάρχει αυξημένο οξειδωτικό στρες δευτερογενώς σε μεταβολικές ανωμαλίες σε παιδιά με αυτισμό. Σύγκριση 20 αυτιστικών παιδιών με 33 παιδιά χωρίς αυτισμό (ομάδα ελέγχου) κατέδειξε χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεθειονίνης, S-αδενοσυλ-μεθειονίνης, ομοκυστεΐνης, κυσταθειονίνης, κυστεΐνης και ολικής γλουταθειόνης πλάσματος. Παράλληλα, ανιχνεύθηκαν στην ίδια ομάδα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αδενοσίνης, οξειδωμένης μεθειονίνης και S-αδενοσυλ-ομοκυστεΐνης<sup>32</sup>. Οι ερευνητές προτείνουν ότι κάποιος μηχανισμός που σχετίζεται με νευροαναπτυξιακή βλάβη ενδεχομένως έχει ανεπαρκή αντιοξειδωτική άμυνα, κάτι που προδιαθέτει παιδιά με αυτισμό να είναι λιγότερο ικανά να αποτοξινώσουν τον υδράργυρο και άλλα περιβαλλοντικά μολύνονται υλικά. Επαρκής αναστροφή του εξαρτώμενου από τη βιταμίνη B12, κύκλου της μεθειονίνης είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της φυσιολογικής μεθυλίωσης και της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας.

Βασιζόμενοι στην πιθανή ανεπαρκή ικανότητα μεθυλίωσης και στο οξειδωτικό στρες, οι *James et al*<sup>102</sup> επιχείρησαν τη θεραπεία μιας ομάδας 8 αυτιστικών παιδιών, τα οποία είχαν παρουσιάσει μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του κύκλου μεθειονίνης, με χορήγηση φολικού οξέος από του στόματος (καθώς και βεταΐνης) και βιταμίνης B12 ενδοφλεβίως. Σύμφωνα με τους ερευνητές τα επίπεδα αυτών των μεταβολιτών αυξήθηκαν εντός των

φυσιολογικών ορίων και, κυρίως, προκάλεσε μια αύξηση στα ποσοστά της οξειδωμένης προς ανοιγμένη γλουταθειόνη στο βαθμό που πλέον δεν διέφεραν από τα αντίστοιχα των παιδιών του ομάδας ελέγχου. Εκτός από την κανονικοποίηση των εργαστηριακών μετρήσεων, υπήρξε υποκειμενική παρατήρηση βελτίωσης συμπεριφορών σχετιζόμενων με τον αυτισμό.

Η ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης B12 χρησιμοποιείται τυπικά για τη θεραπεία ατόμων με ελλείψεις ενδογενούς παράγοντα. Βρίσκεται στη ζωική πρωτεΐνη και ενδέχεται να χρειαστεί συμπληρωματική χορήγησή της σε ακραίους χορτοφάγους, καθώς και σε άτομα με κοιλιοκάκη. Συμπτώματα από περίσσεια της βιταμίνης είναι άγνωστα. Τα ευρήματα των *James et al* είναι απίθανο να οφείλονται σε διατροφικές ιδιαιτερότητες. Ωστόσο, μια από τις κύριες πηγές μεθειονίνης για τα παιδιά είναι το γάλα, ενώ δεν παρέχεται το διατροφικό ή το ιατρικό ιστορικό των ατόμων του δείγματος και της ομάδας ελέγχου. Επανάληψη του πειράματος και επιπρόσθετες κλινικές δοκιμές απαιτούνται πριν την αποδοχή της προσέγγισης στην πράξη<sup>32</sup>.

## 8.5 Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C έχει πολλές σημαντικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό και συμμετέχει σε πολυάριθμα μεταβολικά μονοπάτια. Είναι ένας συμπαραγόντας για τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών (μετατροπή της τυροσίνης σε ντοπαμίνη και της τρυπτοφάνης σε σεροτονίνη), ενώ εμπλέκεται στα αντιοξειδωτικά μονοπάτια και στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος (Kidd PM. 2003). Η βιταμίνη C έχει μεγάλη δημοτικότητα ως CAM θεραπευτική προσέγγιση στον αυτισμό. Οι *Dolske et al* (1993) με μια μικρής διάρκειας (30εβδομάδες), διπλά τυφλή, διασταυρούμενη έρευνα κατέγραψε μειωμένες στερεοτυπικές συμπεριφορές σε παιδιά που λάμβαναν ασκορβικό οξύ<sup>83</sup>. Το δείγμα αποτελούσαν 18 αυτιστικά παιδιά. Δεν έχει πραγματοποιηθεί παρόμοια έρευνα. Οι παρενέργειες που περιγράφονται είναι λίγες, αλλά σε υψηλές δόσεις είναι πιθανές ενοχλήσεις από το γαστρεντερικό (συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας) ή πιθανότητα πέτρας στα νεφρά.

## 8.6 Συμπληρώματα Τρυπτοφάνης και Τυροσίνης

Το αμινοξύ τρυπτοφάνη αποτελεί πρόδρομο της σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπτοφάνη). Πολλές έρευνες έχουν καταδείξει διαφορές στο μεταβολισμό της σεροτονίνης που σχετίζεται με το φάσμα του αυτισμού, περιλαμβανομένων ανώμαλων περιφερικών επιπέδων σεροτονίνης,

σεροτονινεργικών ανωμαλιών στον εγκέφαλο και ανωμαλίες των γονιδίων του 5-HT2A υποδοχέα ή μεταφορέα σεροτονίνης<sup>23</sup>. Η άποψη που προτείνει τη διατροφική παρέμβαση υποστηρίζει ότι η συμπληρωματική χορήγηση με ένα φυσικό αμινοξύ θα είναι ασφαλέστερη από τη διαχείριση των επιπέδων σεροτονίνης με κάποιο φάρμακο που εντείνει την απελευθέρωση ή την αναστολή επαναρρόφησης σεροτονίνης. Η απουσία σεροτονίνης έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική επιδείνωση ασθενών με αυτισμό (Cook EH. and Leventhal BL. 1996).

Πρόσφατα, οι *Croonenberghs et al* περιέγραψαν διαφορές στον περιφερικό μεταβολισμό της 5-υδροξυτρυπτοφάνης, με από του στόματος συμπληρωματική χορήγηση τρυπτοφάνης, μεταξύ 18 έφηβων με αυτισμό και 20 ατόμων της ομάδας ελέγχου. Αυτή η μελέτη δεν εξέτασε τις κλινικές επιδράσεις. Αν και ενδιαφέρουσα υπόθεση, λοιπόν, δεν είναι απαλλαγμένη από ανησυχία αναφορικά με την ασφάλεια της. Στο παρελθόν, μόλυνση από συμπληρώματα τρυπτοφάνης του εμπορίου, οδήγησαν στο Σύνδρομο Ηωσινοφιλικής Μυαλγίας, καθιστώντας επιτακτική την ανάκληση του<sup>23</sup>.

Παρομοίως, η λογική βάση για τη συμπληρωματική χορήγηση τυροσίνης, είναι ότι η λειτουργία του ως πρόδρομη ένωση των κατεχολαμίνων (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες έρευνες που να εκτιμούν την διατροφική αξιοποίηση της τυροσίνης.

## 8.7 Συμπληρωματική χορήγηση Καρνοσίνης

Χορήγηση συμπληρώματος με καρνοσίνη, ένα διπεπτίδιο που συνίσταται από ιστιδίνη και αλανίνη, έχει θεωρηθεί ότι δρα στους υποδοχείς GABA στον μετωπικό λοβό (Chez et al., 2002)-όπως προέκυψε από μια διπλά τυφλή, placebo ελεγχόμενη έρευνα συμπληρωματικής χορήγησης L-καρνοσίνης σε παιδιά με διαταραχή του αυτιστικού φάσματος. Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκεφαλικό φλοιό. Οι Petroff et al. συσχέτισαν τα επίπεδα GABA με τα επίπεδα ανθρώπινης καρνοσίνης με χρήση απεικόνισης μέσου μαγνητικού συντονισμού. Τα επίπεδα ανθρώπινης καρνοσίνης (όταν καρνοσίνη και GABA συγκρατώνται μαζί) ήταν υψηλότερα στον μετωπικό λοβό.

Οι *Chez et al.* έφεραν εις πέρας μια διπλά τυφλή, placebo-ελεγχόμενη έρευνα, διάρκειας 8 εβδομάδων, κατά την οποία χορήγησαν 800mg L-καρνοσίνης σε 31 παιδιά με διαταραχή του αυτιστικού φάσματος. Τα περισσότερα άτομα του δείγματος είτε παρουσίασαν ανώμαλο εγκεφαλογράφημα, ή έπαιρναν ταυτόχρονα βαλπροϊκό. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων περιελάμβανε την εντύπωση των γονέων (Clinical Global Impression Scale) και παρατήρηση ή



όργανα αξιολόγησης από νοσοκομειακούς γιατρούς. Οι ερευνητές υποστηρίζουν βελτίωση σε μια κλίμακα κοινωνικοποίησης και δεκτικού λεξιλογίου. Ωστόσο, η βελτίωση στη δεκτικότητα της γλώσσας θα μπορούσε να οφείλεται σε ωρίμανση, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις, βελτίωση στη διαχείριση των κρίσεων και άλλους παράγοντες<sup>23</sup>.

## 8.8 Έγκυση Οκυτοκίνης

Η οκυτοκίνη είναι μέλος της οικογένειας νευροπεπτιδίων (9 αμινοξέα) που απελευθερώνονται από την οπίσθια υπόφυση. Τα κεντρικά μονοπάτια και δράσεις της οκυτοκίνης και της βασοπρεσσίνης είναι γνωστές με σημαντικές επιδράσεις στον γνωστικό, συμπεριφορικό και κοινωνικό τομέα<sup>84</sup>. Εφόσον η οκυτοκίνη δεν μπορεί να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, οι μελέτες αναφορικά με τις κεντρικές επιδράσεις της βασίζονται σε φαρμακολογικές έρευνες αγωνιστών και ανταγωνιστών.

Οι *Winslow και Insel* δημοσίευσαν ότι ποντίκια με καμία μεταλλαγή του γονιδίου οκυτοκίνης επέδειξαν κοινωνικές ελλείψεις μετά από διαχείριση της οκυτοκίνης κατευθείαν προς την αμυγδαλή. Παιδιά με αυτισμό έχουν και χαμηλότερα επίπεδα οκυτοκίνης πλάσματος και μη τυπική οκυτοκίνη [Modahl et al. 1998; Green et al., 2001]. Οι *Hollander et al* μελέτησαν 15 ενήλικες με αυτισμό, χορηγώντας τους παρεντερικά συνθετική οκυτοκίνη και placebo, με το κάθε άτομο που δείγματος να αποτελεί ταυτόχρονα και το προσωπικό control του. Χρησιμοποιήθηκε κλίμακα κατάταξης ευαίσθητη σε επαναληπτικές συμπεριφορές για τη μέτρηση των αποτελεσμάτων. Οι ερευνητές σημείωσαν μια μείωση στον αριθμό και τον τύπο των επαναληπτικών συμπεριφορών. Αυτή η έρευνα δεν μπορεί προς το παρόν να γενικευθεί για τη φροντίδα παιδιών με κάποια διαταραχή από το φάσμα του αυτισμού. Σαφώς, όμως, υπογραμμίζει την ανάγκη για επιπλέον έρευνα αναφορικά με τους μηχανισμούς των βασικών συμπεριφορών του αυτισμού και τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε εξωγενή πεπτίδια.

## 8.9 Ωμέγα-3 και Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα

Ως ω-3 και ω-6 χαρακτηρίζονται τα ακόρεστα λιπαρά οξέα των οποίων ο πρώτος διπλός δεσμός βρίσκεται αντίστοιχα στο 3ο και το 6ο άτομο άνθρακα, ξεκινώντας την αρίθμηση από τον ωμέγα-άνθρακα (δηλαδή το τελευταίο άτομο άνθρακα με βάση την κανονική αρίθμηση). Συχνά

αναφέρονται και ως n-3 και n-6. Τα σημαντικότερα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι το α-λινολενικό οξύ (9,12,15-δεκαοκτα-τρι-εν-οϊκό οξύ, α-linolenic acid, ALA), το 5,8,11,14,17-εικοσα-πεντα-εν-οϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA), το 4,7,10,13,16,19-εικοσιδυνα-εξα-εν-οϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA). Αντιπροσωπευτικά ω-6 λιπαρά οξέα είναι το λινελαϊκό (8,12-δεκαοκτα-δι-εν-οϊκό οξύ, linoleic acid, LA) και το αραχιδονικό οξύ (5,8,11,14-εικοσα-πεντα-εν-οϊκό οξύ, arachidonic acid).

Τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα, που βρίσκονται σε ιδιαίτερα μεγάλες αναλογίες στα ιχθυέλαια και στο έλαιο λιναρόσπορου, είναι απαραίτητα συστατικά της διατροφής του ανθρώπου. Ο οργανισμός του ανθρώπου μπορεί να κάνει αλληλομετατροπές των πολυακόρεστων οξέων, π.χ. του λινελαϊκού [18:2] σε αραχιδονικό [20:4], μέσω ενδιάμεσης μετατροπής του σε γ-λινολενικό [18:3], όμως δεν μπορεί να βιοσυνθέσει το λινελαϊκό οξύ και το α-λινολενικό οξύ από άλλες πηγές. Για τον λόγο αυτό το λινελαϊκό οξύ και το α-λινολενικό οξύ πρέπει να λαμβάνονται με την τροφή και ονομάζονται απαραίτητα λιπαρά οξέα (essential fatty acids, EFAs).

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (EFAs) λειτουργούν σαν ομοιοστατικές συνιστώσες των κυτταρικών μεμβρανών, βοηθώντας την αναμετάδοση σημάτων- πληροφοριών από το εξωτερικό του κυττάρου στο εσωτερικό του, ενώ ταυτόχρονα αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των εικοσανοειδών που επηρεάζουν άλλα κύτταρα, λειτουργώντας ως ορμόνες. Τα μακρύτερης αλύσου λιπαρά οξέα, με 20 και 22 άτομα άνθρακα, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προγεννητική και μεταγεννητική εγκεφαλική ανάπτυξη<sup>7</sup>.

Βιολογικά, τα απαραίτητα λιπαρά οξέα α-λινολενικό οξύ (ω-3) και λινολεϊκό οξύ (ω-6), πιστοποιούνται ως βιταμίνες από τη στιγμή που καταστάσεις έλλειψης τους είναι γνωστές. Μερικοί ενήλικες μπορούν να παράγουν τα μακρύτερης αλύσου απαραίτητα οξέα από τα μικρότερης αλύσου, αλλά τα βρέφη έχουν ιδιαίτερα περιορισμένη αυτή την ικανότητα<sup>7</sup>. Το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA, ω-3) και το αραχιδονικό οξύ (C20:4, AA, ω-6) συναντώνται σε επαρκείς ποσότητες στο μητρικό γάλα (σε ποσοστό ω-6:ω-3 περίπου 4:1). Αυτό επιβεβαιώνει ένα κυρίαρχο ρόλο των EFAs στην μεταγεννητική ανάπτυξη.

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, ιδίως τα ω-3, παρουσιάζουν έλλειψη σε άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, περιλαμβανομένης της ADHD, της δυσλεξίας και της απραξίας. Αυτές οι καταστάσεις παρουσιάζουν έναν αξιοσημείωτο βαθμό συμπτωματικής, οικογενειακής, αιτιοπαθολογικής και βιολογικής επικάλυψης με το φάσμα του αυτισμού. Πρόσφατα, σε ένα εργαστήριο στο Inverness της Σκωτίας, προτάθηκε ότι οι ανωμαλίες του μεταβολισμού των

λιπαρών οξέων και των φωσφολιπιδίων, θα μπορούσαν να εξηγήσουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά αυτών των καταστάσεων, αλλά και άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η κατάθλιψη<sup>7</sup>.

### **I. Ω-3 λιπαρά οξέα και ανάπτυξη του εγκεφάλου**

Τα μακράς αλυσίδας ω-3 λιπαρά οξέα, δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA) και εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA), αποτελούν απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τον άνθρωπο που, αποδεδειγμένα πλέον, προάγουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου<sup>85</sup>. Είναι ορθομόρια, των οποίων οι θέσεις δράσεις είναι αποκλειστικά οι κυτταρικές μεμβράνες, όπου ενσωματώνονται δομικά και λειτουργικά μέσω των φωσφολιπιδίων. Η καθιέρωση τους ως αποτελεσματικών καρδιαγγειακών παραγόντων προστασίας, έστρεψε την έρευνα προς τα οφέλη τους για τον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη DHA και EPA είναι θεμελιώδης για την εγκεφαλική λειτουργία. Είναι σημαντικά καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια της αιχμής της εγκεφαλικής ανάπτυξης που τοποθετείται στην προγεννητική ανάπτυξη και την ανάπτυξη των δύο πρώτων χρόνων ζωής. Η λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων με DHA και EPA έχει αποδειχθεί ωφέλιμη για πολλές από τις γνωστές ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Μεταξύ των αποδεδειγμένων θετικών επιδράσεων των ω-3 λιπαρών οξέων στον εγκέφαλο, συγκαταλέγονται η περιγεννητική ανάπτυξη της όρασης και των λοιπών αισθητηριακών λειτουργιών, η περιγεννητική εμφάνιση της γνωσιακής λειτουργίας και διατήρησή της καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, η διαχείριση της συμπεριφοράς και ο έλεγχος της διάθεσης<sup>85</sup>.

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τρίμηνου της εμβρυϊκής ζωής και των δύο πρώτων χρόνων ζωής, ο ανθρώπινος εγκέφαλος περνά μια περίοδο ταχύτατης ανάπτυξης (αιχμή εγκεφαλικής ανάπτυξης)<sup>86</sup>. Διατροφικές ελλείψεις κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορούν να υποσκάψουν τη λειτουργία του εγκεφάλου. Το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ αποτελεί ένα απολύτως απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για την ανάπτυξη των νευρικών συστημάτων των αισθήσεων, της αντίληψης, της γνώσης και της κίνησης κατά τη φάση αιχμής της εγκεφαλικής ανάπτυξης<sup>86</sup>. Αντίθετα, η σημασία του εικοσαπενταενοϊκού οξέος στην εγκεφαλική ανάπτυξη είναι αδιευκρίνιστη, Ωστόσο, το πρωτόγαλα και γενικά το μητρικό γάλα περιέχουν EPA, σε μικρότερες όμως ποσότητες από το DHA<sup>85</sup>.

Οι νευρώνες διαρκώς σχηματίζουν άξονες και δενδριτικές προεκτάσεις με τη συνοδεία κυτταρικών μεμβρανών. Η αναπτυσσόμενη μεμβράνη πρέπει να είναι σχετικά ρευστή και το DHA αποτελεί το συστατικό εκείνο των μεμβρανών που τους προσδίδει τη μεγαλύτερη ρευστότητα. Ακόμη και οι συνάψεις, που συνιστούν τις βασικές λειτουργικές μονάδες των εγκεφαλικών κυκλωμάτων, αποτελούνται από μεμβράνες κατά προτίμηση “εμπλουτισμένες” με DHA<sup>85</sup>.

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας του ματιού, που αποτελεί λειτουργικά μια προέκταση του εγκεφάλου, περιλαμβάνει ραβδία και κώνους με τις περισσότερο ρευστές μεμβράνες όλων των σωματικών κυτταρικών τύπων. Πρόκειται, επίσης, για μεμβράνες υψηλής περιεκτικότητας σε DHA. Πειραματόζωα (τρωκτικά και πρωτεύοντα θηλαστικά) με πειραματικά προκαλούμενες ελλείψεις σε ω-3 λιπαρά οξέα, παρουσιάζουν ελλείμματα στην αμφιβληστροειδική δομή, την ανάπτυξη της οπτικής οξύτητας και την γνωστική επίδοση<sup>87</sup>.

Οι απαιτήσεις σε DHA αυξάνονται εκθετικά, καθώς ο εγκέφαλος διευρύνεται ραγδαία στο 3ο τρίμηνο, και συνεχίζει μετά τη γέννηση, καθώς το μωρό αλληλεπιδρά με την περιβαλλοντική διέγερση. Τα πρόωρα νεογνά αντιμετωπίζουν ιδιαίτερο κίνδυνο για έλλειψη ω-3 λιπαρών οξέων, εφόσον ενδέχεται να μην έχουν επωφεληθεί μέσω ενός ολόκληρου τριμήνου από τις αποθήκες λιπιδίων της μητέρας τους. Τα πρόωρα νεογνά έχουν πολύ περιορισμένη ικανότητα σύνθεσης DHA από το μικρότερης αλύσου α-λινολενικό οξύ (C18:3)<sup>85</sup>.

Μετά τη γέννα, τα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων εξαρτώνται από τον έμφυτο μεταβολισμό λιπών του βρέφους και την διατροφική πρόσληψη μέσω μητρικού ή τυποποιημένου γάλατος. Μολονότι τα DHA και EPA αποτελούν εξέχοντα συστατικά του μητρικού γάλατος, πολλά τυποποιημένα γάλατα για βρέφη δεν τα περιέχουν. Η χρήση συμπληρωμάτων α-λινολενικού οξέος από τη μητέρα, δεν αποτελεί αξιόπιστο τρόπο εξασφάλισης DHA. Σε μια μελέτη, μητέρες που θήλαζαν λάμβαναν 10,7g α-λινολενικού από έλαιο λιναρόσπορου κάθε μέρα για τέσσερις εβδομάδες. Τα επίπεδα α-λινολενικού, EPA και δοσοκοσαπεντανοϊκού οξέος (DPA, C22:5) αυξήθηκαν, αλλά όχι και τα επίπεδα DHA<sup>85</sup>.

Η εξάρτηση του εγκεφάλου από τα ω-3 λιπαρά οξέα συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Έρευνα σε πρωτεύοντα θηλαστικά και τρωκτικά τεκμηρίωσε ότι ο ενήλικος εγκεφαλικός φλοιός υφίσταται ιδιαίτερα ενεργή συναπτική αναδιοργάνωση στη διάρκεια της ζωής<sup>85</sup>. Αυτό το εύρημα βοήθησε στην εύρεση ενός παραδειγματικού μέσου κατανόησης της ευπλαστότητας του εγκεφάλου. Με αυτόν τον τρόπο αναγνωρίζονται αξιοσημείωτες κλινικές παρατηρήσεις στην εγκεφαλική ανάνηψη μετά από τραυματισμό, και το συσχετίζει με ποσοστά

συναπτικής αναδιοργάνωσης 350% το χρόνο, όπως παρατηρήθηκε σε εγκεφάλους θηλαστικών<sup>85</sup>. Ο κεντρικός ρόλος που το DHA παίζει στην περιγεννητική ανάπτυξη μπορεί να συνεχίζει στον έντονα δυναμικό, υγιή ενήλικο εγκέφαλο.

## II. Ω-3 λιπαρά οξέα και αυτισμός

Η απαρχή της ανερχόμενης τάσης χρησιμοποίησης των απαραίτητων λιπαρών οξέων στο φάσμα του αυτισμού (ASD) αλλά και σε άλλες διαβρωτικές αναπτυξιακές διαταραχές (Pervasive Developmental Disorder, PDD) τοποθετείται στο 2001, με στοιχεία που παρέχονται από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες<sup>7</sup>. Οι *Vancassel et al* μετρώντας τα φωσφολιπίδια πλάσματος, βρήκαν χαμηλά ποσά δοκοσαεξανοϊκού οξέος- 20% χαμηλότερα από τα φυσιολογικά όρια των ολικών ω-3- και φυσιολογικά επίπεδα εικοσαπεντανοϊκού οξέος σε παιδιά με κάποια διαταραχή του αυτιστικού φάσματος<sup>88</sup>. Οι *Bradstreet και Kartzinel*<sup>89</sup> ανίχνευσαν έλλειψη ω-3 λιπαρών οξέων στο 100% περίπου των περιπτώσεων αυτιστικού φάσματος που μελέτησαν. Το 2002, οι *Hardy και Hardy*<sup>90</sup> ισχυρίστηκαν ότι, από δείγμα 50 παιδιών διαγνωσμένων με PDD, το 90% παρουσίαζε έλλειψη DHA/EPA στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αρκετοί θεραπευτές που ασχολούνται με ασθενείς αυτιστικού φάσματος ή διαβρωτικών αναπτυξιακών διαταραχών έχουν ενσωματώσει τα ω3 και ω6 λιπαρά οξέα στα εργαλεία τους<sup>7</sup>. Μια ομάδα στην Αυστρία πραγματοποίησε μια διπλά τυφλή RCT διάρκειας 6 εβδομάδων, με δείγμα 13 παιδιά ηλικίας 5-17ετών. Τα παιδιά αυτά ήταν διαγνωσμένα με κάποια διαταραχή του αυτιστικού φάσματος και εκδήλωναν έντονο θυμό, επιθετικότητα και τάση αυτοτραυματισμού<sup>91</sup>. Η παρέμβαση περιελάμβανε 1,5g/μέρα DHA/EPA (700 mg DHA και 840 mg EPA) ή placebo. Η δόση DHA/EPA ήταν καλά ανεκτή και υπήρξε μια τάση σημαντικής βελτίωσης συγκριτικά με το placebo, σχετικά με την υπερδραστηριότητα. Οι θεραπευτές σημείωσαν ότι ο μικρός αριθμός του δείγματος ίσως να υποεκτίμησε σημαντικά τις προφανείς κλινικές επιδράσεις της πρόσληψης DHA/EPA.

Α και οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα των απαραίτητων λιπαρών οξέων είναι λίγες, τα αποτελέσματα τους παρουσιάζουν συμφωνία. Ωστόσο, οι ελεγχόμενες δοκιμές ελέγχου του ρόλου τους στον αυτισμό παραμένουν ανολοκλήρωτες. Παρόλα αυτά οι θεράποντες ιατροί επισημαίνουν ότι αυτιστικοί ασθενείς επωφελούνται από τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων. Το ποσοστό Βελτίωσης:Επιδείνωσης μετά από δοκιμή συμπληρώματος σύμφωνα με τους γονείς αυτιστικών παιδιών είναι υψηλό (ARI). Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες δράσεις των απαραίτητων λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν: ναυτία, διάρροια, αυξημένο ρέψιμο,

παλινδρόμηση/ καούρα/ δυσπεψία, πρήξιμο στην κοιλιά και κοιλιακός πόνος. Η παραμονή της γεύσης ψαριού είναι συνηθισμένη, ενώ σπάνιες είναι οι αναφορές εμφάνισης δερματικών εξανθημάτων<sup>35</sup>.

### **III. Ποια η κατάλληλη πρόσληψη ω-3 για οφέλη στην εγκεφαλική λειτουργία**

Τεχνικά, ο άνθρωπος μπορεί να συνθέσει EPA και DHA από το μικρότερης αλύσου α-λινολενικό οξύ, αλλά η απόδοση από αυτή τη μετατροπή είναι μικρή, ακόμη και σε υγιή άτομα. Επιπλέον, μολονότι μεγάλες δόσεις α-λινολενικού μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα EPA στους ιστούς, δεν έχουν την ίδια επίδραση στα επίπεδα DHA. Συνεπώς, το έλαιο του λιναρόσπορου ως πηγή α-λινολενικού οξέος δε μπορεί να υποκαταστήσει τις διατροφικές πηγές των ω-3 λιπαρών οξέων. Για το λόγο αυτό, απαιτούνται τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε ω-3 ή συμπληρώματα με προσχηματισμένα DHA και EPA.

Όσο αναφορά τις διατροφικές πηγές DHA/EPA, η τυπική αμερικάνικη διαίτα είναι απίθανο να συνεισφέρει παραπάνω από 50-100mg/ μέρα. Έχουν κυκλοφορήσει πολυάριθμα “λειτουργικά τρόφιμα” εμπλουτισμένα με DHA/EPA. Τα αυγά με ω-3 λιπαρά οξέα, για παράδειγμα, μπορούν να αποτελέσουν μια σημαντική πηγή, παρέχοντας πάνω από 200mg ω-3 λιπαρών οξέων ανά αυγό. Εντούτοις, μπορεί να είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθεί ποια ω-3 λιπαρά οξέα περιέχονται στα τρόφιμα (π.χ. DHA/EPA ή α-λινολενικό). Περαιτέρω προσοχή συστήνεται για την εξασφάλιση ότι άλλα συστατικά των τροφίμων αυτών είναι υγιεινά. Για παράδειγμα, ένα ιδιαίτερα προωθούμενο τρόφιμο επάλειψης με ω-3, φέρει trans-λιπαρά οξέα- και συνεπώς, μια δυνητική τοξική αντιστάθμιση των πλεονεκτημάτων που παρέχονται από τα ω-3.

Η παρούσα γνώση σχετικά με τη χρήση των DHA/EPA για την εγκεφαλική λειτουργία δεν παρέχει κάποια σύσταση ημερήσιας πρόσληψης. Ο *Hibbeln* μέσω των μελετών του στην εθνική πρόσληψη θαλασσινών και τα συχνότητα εμφάνισης συναισθηματικής διαταραχής, πρότεινε ότι οι έγκυες γυναίκες μπορεί να χρειάζεται να καταναλώνουν τουλάχιστον 650mg ω-3/μέρα (με τουλάχιστον 300mg DHA/μέρα) προκειμένου την πρόληψη της επίκτητης κατάθλιψης<sup>85</sup>. Η πρακτικότητα του να γίνονται διατροφικές συστάσεις για κατανάλωση ψαριών ως βασική πηγή ω-3 λιπαρών οξέων απειλείται από το γεγονός ότι τα κατάλληλα ψάρια παρουσιάζουν διαρκή αύξηση της τιμής τους και δυσκολία εύρεσης<sup>85</sup>. Τα αποθέματα άγριου σολομού και άλλων ειδών

που δεν έχουν μολυνθεί από υδράργυρο ή άλλους μολυσματικούς/ τοξικούς παράγοντες ολοένα μειώνονται. Μια εναλλακτική είναι η πρόσληψη διαιτητικών συμπληρωμάτων πλούσιων σε ω-3.

Αν και η παρούσα κλινική βιβλιογραφία σχετικά με τη σημασία των ω-3 λιπαρών οξέων στην εγκεφαλική λειτουργία είναι ακόμα περιορισμένη συγκριτικά με την αντίστοιχη για τα οφέλη στο κυκλοφορικό, το βάρος των υπάρχοντων στοιχείων υποστηρίζει έντονα την χρησιμότητα αυτών των απαραίτητων θρεπτικών μορίων για την αντίληψη, τη συμπεριφορά και διάθεση, καθώς και την πρόιμη εγκεφαλική ανάπτυξη και γενική νοητική επίδοση.

Τα στοιχεία που αναφέρθηκαν παραπάνω υποδηλώνουν ότι η θεμελιώδης βάση για την συνεισφορά των ω-3 λιπαρών οξέων στην ανθρώπινη υγεία είναι η παρουσία τους στις κυτταρικές μεμβράνες. Η συσχέτιση της κυτταρικής μεμβράνης με τα ω-3 λιπαρά οξέα, προτείνει επίσης την ταυτόχρονη λήψη συμπληρωμάτων ω-3 με τα συνεργιστικά φωσφολιπίδια, όπως τα PS και PC. Μια επιπρόσθετη συνέργια μπορεί να επιτευχθεί με την προσθήκη λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών, όπως η ασταχανθίνη (astaxanthin) και άλλα καροτενοειδή, η Βιταμίνη E και το συνένζυμο Q10. Ενεργοποιώντας αυτή την τριπλή συνεργία, αυξάνονται οι ελπίδες η ενοποιημένη ιατρική να πλησιάσει περισσότερο την ίαση του δυσλειτουργικού εγκεφάλου.

## 9 Προτεινόμενο Σχήμα Διατροφικής Παρέμβασης

Η συμβατική ιατρική, λόγω των αυστηρών, χρονοβόρων και πολυδάπανων μεθόδων έρευνας και αξιολόγησης που προτείνει, δεν έχει καταφέρει προς το παρόν να προσφέρει κάποια αποτελεσματική θεραπεία για το σύνδρομο του αυτισμού. Για μεγάλο χρονικό διάστημα ο αυτισμός προσπαθούσε να βρει λύση μέσω ιδρυμάτων που δίσταζαν να δοκιμάσουν οποιαδήποτε μέθοδο δεν ήταν επιστημονικά τεκμηριωμένη και οι γονείς αγωνίζονταν να βρουν τρόπο να βοηθήσουν τα παιδιά τους. Πολλοί από τους γονείς αυτιστικών παιδιών ήταν επιστήμονες ή γιατροί, παρατηρούσαν προσεκτικά τα παιδιά τους και την πορεία τους και δημιούργησαν συνεργατικά δίκτυα για να μοιραστούν τις εμπειρίες τους. Εφάρμοσαν αρκετές παρεμβάσεις που αφορούσαν διαίτα, βιταμίνες, συμπεριφορική τροποποίηση και ειδική εκπαίδευση. Το αποτέλεσμα όλων αυτών ήταν ο αυτισμός να αποτελέσει ένα μοντέλο ενοποιημένης ιατρικής με σημαντική επιτυχία.

Η ενοποιημένη διαχείριση του αυτισμού αρχικά εκκινήθηκε από τις προσπάθειες του Rimland και του Ιδρύματος Ερευνών για τον Αυτισμό (Autism Research Institute), και στη συνέχεια από το παρακλάδι του “DAN!” (Defeat Autism Now!), ένα συνεργατικό δίκτυο που ιδρύθηκε το 1995 από τον Rimland και 29 άλλους επιστήμονες, γονείς και γιατρούς- κάποιοι από τους οποίους παρακινήθηκαν όντας γονείς αυτιστικών παιδιών<sup>7</sup>. Το DAN! έχει να επιδείξει μια εκτεταμένη συλλογή από παρουσιάσεις σε συνέδρια, υπηρεσίες σχετικές με θεραπείες, εργαλεία αξιολόγησης και πρωτόκολλα παρέμβασης με το στόχο μεταμόρφωσης του αυτιστικού παιδιού σε παραγωγικό ενήλικα.

Σύμφωνα με την κίνηση αυτή το παιδί με ASD έχει ένα συνδυασμό από κλινικές και εργαστηριακές ανωμαλίες (Πίνακας 6). Η κλινική βελτίωση είναι δύσκολο να επιτευχθεί χωρίς την εξατομικευμένη αξιολόγηση αυτών των ανωμαλιών<sup>92</sup>. Αρχική κίνηση αυτής της ενοποιημένης διαχείρισης του αυτισμού είναι η εξασφάλιση της κινητοποίησης και συνεργασίας του γονέα. Η καθημερινή καταγραφή των συνηθειών του παιδιού, της συμπεριφοράς του, της διατροφής του, των προβλημάτων ύπνου και των όποιων αλλαγών (ακόμα και μικρών) θα βοηθήσει τον θεράποντα ιατρό να ελέγξει την κατάσταση του παιδιού. Το πρώτο απαραίτητο βήμα είναι η αλλαγή της διαίτας του παιδιού και το αμέσως επόμενο η εντατική ιατρική διαγνωστική μελέτη.

Μεταξύ των θεραπειών που ασχολούνται με τον αυτισμό, υπάρχει ισχυρή συμφωνία ότι η ρύθμιση της διαίτας και του γαστρεντερικού συστήματος αποτελούν το απαραίτητο στάδιο για



την επιτυχία άλλων μεθόδων, και για το λόγο αυτό έρχεται πρώτο<sup>92</sup>. Σύμφωνα με μαρτυρίες γονέων, με μια αυστηρή ρύθμιση της διατροφής παρατηρούν βελτίωση του παιδιού τους, ενώ όταν οι διαιτητικοί περιορισμοί χαλαρώνουν, το παιδί συχνά παρουσιάζει επιδείνωση. Η πρόσφατη αναγνώριση του άξονα εντέρου-ανοσοποιητικού-εγκεφάλου στην παθολογία παρέχει περαιτέρω υποστήριξη αυτής της προτεραιότητας (Gershon MD 1998). Επιπλέον, η παρέμβαση αυτή ακόμη και στην περίπτωση που δε φανεί χρήσιμη στη βελτίωση του αυτισμού, μέσω ατομικά σχεδιασμένων διατροφικών πλάνων μπορεί να εξασφαλίσει μια καλή διατροφική κατάσταση, με επάρκεια στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, που θα αποτρέψει ή θα αντιμετωπίσει τυχόν διατροφικές ελλείψεις και θα βελτιώσει τις λειτουργίες και άμυνες του οργανισμού. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον συστηματικό έλεγχο και την προσαρμογή των συστάσεων όποτε αυτό κριθεί απαραίτητο.

#### **Πίνακας 6. Κλινικά και Εργαστηριακά Ευρήματα στον Αυτισμό**

<b>Εκ γενετής</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Εγγενή λάθη στον μεταβολισμό</li> <li>➤ Προγεννητικές ευαισθησίες / ευπάθειες</li> <li>➤ Διαφορετικά γενετικά υπόβαθρα αλληλεπιδρούν με συνδυασμούς αυτών των παραγόντων</li> </ul>
<b>Βιοχημικές Ιδιαιτερότητες</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Εξασθενημένη ικανότητα σουλφοξειδωσης</li> <li>➤ Πολλαπλές διατροφικές ελλείψεις</li> </ul>
<b>Κεντρικό Νευρικό Σύστημα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Τροποποιημένη ευαισθησία και ανώμαλη επεξεργασία αισθητηριακών και εκφραστικών πληροφοριών</li> <li>➤ Ανισορροπίες νευροδιαβιβαστών, με παρουσία κάποιες φορές μη φυσιολογικών νευροδιαβιβαστών</li> </ul>
<b>Γαστρεντερικός Σωλήνας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Μη φυσιολογική πέψη</li> <li>➤ Τροποποιημένη εντερική χλωρίδα</li> <li>➤ Τροφικές δυσανεξίες</li> <li>➤ “Διάτρητο έντερο”- αυξημένη διαπερατότητα σε άπεπτα μόρια τροφής, πεπτίδια, τοξίνες μικροβίων και άλλα αντιγόνα και μεταβολικά ενεργά συστατικά</li> </ul>
<b>Ήπαρ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Εξασθενημένη ικανότητα αποτοξίνωσης, συχνά με χαμηλά επίπεδα κυστεΐνης, ταυρίνης και γλουταθειόνης</li> </ul>
<b>Ανοσοποιητικό Σύστημα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Υπερευαισθησία</li> <li>➤ Μη φυσιολογικά αντισώματα και κυτταρο-μεσολαβούμενες διαδικασίες</li> <li>➤ Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες</li> <li>➤ Ανισορροπία αυτοάνοσων αντισωμάτων</li> </ul>

Η προτεινόμενη διατροφική προσέγγιση θεραπείας του αυτισμού αποτελεί ουσιαστικά μια ομάδα από παρεμβάσεις, η σειρά των οποίων θα πρέπει πάντα να καθορίζεται με βάση το ιστορικό του κάθε αυτιστικού παιδιού, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του, τα αποτελέσματα των εξετάσεων στις οποίες έχει υποβληθεί και τις συστάσεις του θεράποντα ιατρού του. Είναι σημαντικό να ακολουθηθεί μια σειρά στις παρεμβάσεις που θα δοκιμαστούν και να μην εφαρμόζονται ταυτόχρονα. Και αυτό γιατί πρώτον, οι περισσότερες από αυτές είναι από τη φύση τους δύσκολες στην εφαρμογή τους και απαιτούν πολύ προσπάθεια, και δεύτερον γιατί μόνο μεμονωμένες ή σε επιλεγμένους συνδυασμούς μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για την αιτιολογία του συνδρόμου. Ζωτικής σημασίας είναι ο έλεγχος της επίδρασης της κάθε θεραπείας στη συμπεριφορά του παιδιού, αλλά και μέσω συγκεκριμένων εξετάσεων όπου αυτό είναι εφικτό.

Ακολούθως παρέχεται μια ενδεικτική σειρά εφαρμογής των βιοϊατρικών (βιολογικών) θεραπειών (James Adams) που αποτελούν διατροφικές παρεμβάσεις ή απαιτούν την συμμετοχή-αρωγή της διατροφής και οι οποίες συνιστώνται στο πρώτο στάδιο της διαχείρισης του αυτισμού. Οι θεραπείες αυτές, αν και δεν θα βοηθήσουν κάθε παιδί, έχουν βοηθήσει πολλά παιδιά να παρουσιάσουν βελτίωση (“Autism: Effective Biomedical Treatments” by Jon Pangborn, Ph.D., and Sidney Baker, MD και “Children with Starving Brains” by Jaquelyn McCandless, MD.). Οι περισσότερες από τις θεραπείες που παρουσιάζονται στις σελίδες που ακολουθούν, έχουν αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους από ένα σύνολο περίπου 23.000 γονέων, οι οποίοι έλαβαν μέρος στην έρευνα αξιολόγησης του Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό (Autism Research Institute, ARI)<sup>38</sup>. Αυτή η αξιολόγηση παρουσιάζεται για κάθε μια από τις ακόλουθες παρεμβάσεις, στοχεύοντας να δώσει μια εικόνα της άποψης των γονέων που αποφάσισαν να τις δοκιμάσουν- και μόνο μια ένδειξη και όχι αποδεικτικό στοιχείο της αποτελεσματικότητας.

Η σύνοψη των προτεινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες αφορούν τη διατροφή ή απαιτούν τη συμμετοχή της, περιλαμβάνει με προτεινόμενη σειρά (χωρίς να αποτελεί εξατομικευμένη σύσταση) :

- Εξατομικευμένο Διατροφικό Σχήμα Παρέμβασης
- Τροφικές Αλλεργίες
- Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης και/ ή Καζεΐνης
- Άλλες δίαιτες

- Συμπληρώματα Βιταμινών / Μετάλλων
- Μεγα-δόση Βιταμίνης Β6 και Μαγνησίου
- Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα
- Άλλα ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά
- Πεπτικά Ένζυμα
- Εντερική Λειτουργία
  - Μυκητοκτόνα
  - Προβιοτικά
  - Πεπτικά Ένζυμα
- Αμινοξέα
- Μελατονίνη
- Θυρεοειδικά Συμπληρώματα
- Σούλφωση
- Γλουταθειόνη
- Σχηματισμός Δακτυλιδιού Μεταλλικών Ιόντων

## 9.1 Εξατομικευμένο Διατροφικό Σχήμα Παρέμβασης

**Λογική Βάση:** Κάθε άνθρωπος βάσει της ηλικίας και του φύλου του έχει συγκεκριμένες ανάγκες σε βιταμίνες και μέταλλα (RDIs). Επιπλέον, βάσει του βάρους του, του ύψους και της ενεργειακής του κατανάλωσης έχει συγκεκριμένες ανάγκες σε πρωτεΐνη, υδατάνθρακες και λίπη. Συνυπολογίζοντας τη γενικότερη κατάσταση της υγείας του και τυχόν ελλείψεις προκύπτουν οι εξατομικευμένες θρεπτικές απαιτήσεις. Μια ισορροπημένη διαίτα που θα περιλαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα ενέργειας και όλων των θρεπτικών συστατικών αποτελεί την αρχή μιας καλής διατροφικής κατάστασης, που επιτρέπει στον οργανισμό την βέλτιστη δυνατή λειτουργία.

**Διατροφικές Συστάσεις:** Αν και, όπως αναφέρθηκε, απαιτείται εξατομικευμένος σχεδιασμός διατροφικού σχεδίου, οι γενικές συστάσεις σε άτομα με αυτισμό είναι οι ακόλουθες<sup>38</sup>.

1. 5-6μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως (προτιμώνται τα φρούτα αντί των χυμών τους, αφού είναι πλουσιότερα σε θρεπτικά συστατικά)
2. Τουλάχιστον 1-2ισοδόναμα πρωτεΐνης ημερησίως (κρέας, πουλερικά, ψάρια, αυγά, φιστίκια, φασόλια)
3. Αποφυγή ή σημαντικός περιορισμός πρόσθετων σακχάρων (π.χ. αναψυκτικά, γλυκά, κτλ.)
4. Αποφυγή κενών θερμίδων (π.χ. ζάχαρη, πατατάκια, αναψυκτικά, κτλ.)
5. Επιλογή υγιεινών μεθόδων παρασκευής των τροφίμων (βράσιμο, στον ατμό, ψήσιμο, κτλ). Αποφυγή τηγανητών και αποφυγή τροφίμων που περιέχουν trans-λιπαρά οξέα.
6. Αποφυγή τεχνητών χρωστικών, τεχνητών αρωματικών ουσιών και συντηρητικών (Πίνακας 7)<sup>195</sup>.
7. Αποφυγή κατανάλωσης φλούδας φρούτων και καλό πλύσιμο φρούτων και λαχανικών.
8. Εάν είναι δυνατόν, κατανάλωση οργανικών τροφίμων για αποφυγή (ή έστω περιορισμό) των περιεχόμενων μικροβιοκτόνων που φτάνουν στο πιάτο και ίσως, πρόσληψη περισσότερων θρεπτικών στοιχείων.

#### **Οφέλη:**

- ✓ Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν απαραίτητες βιταμίνες, μέταλλα και φυτικές ίνες για τη βελτίωση και διατήρηση της νοητικής και φυσικής υγείας.
- ✓ Η πρωτεΐνη είναι απαραίτητη για την παροχή αμινοξέων, τα οποία δομούν τους νευροδιαβιβαστές και πολλά άλλα αμινοξέα και πρωτεΐνες στο σώμα.
- ✓ Η μείωση της προσλαμβανόμενης ζάχαρης προλαμβάνει την απότομη αύξηση και πτώση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα και δυσκολία προσοχής.
- ✓ Οι τεχνητές χρωστικές και αρωματικές ουσίες μπορούν να ερεθίσουν μερικά ευαίσθητα άτομα, προκαλώντας συμπεριφορικά και άλλα προβλήματα.
- ✓ Τα μικροβιοκτόνα συχνά περιέχουν τοξικά μέταλλα και ενοχοποιούνται ως πιθανή αιτία κάποιων περιπτώσεων αυτισμού.

**Διάρκεια:** Ισόβια.

## Πίνακας 7. Ασφαλή και Προς Αποφυγή Πρόσθετα Τροφίμων

Ασφαλή Πρόσθετα	Πρόσθετα Προς Αποφυγή
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Κόμμι ακακίας</li> <li>✓ Αδενοσίνη 5 (αποφυγή σε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης)</li> <li>✓ Αδιπτικό Οξύ</li> <li>✓ Καζεΐνικά (αποφυγή σε δίαιτα ελεύθερη καζεΐνης)</li> <li>✓ Μείγματα Άλατος Αμμωνίου</li> <li>✓ Χρωστική Annatto (αποφυγή σε κάποιες περιπτώσεις κοιλιοκάκης)</li> <li>✓ Ασκορβικό Οξύ</li> <li>✓ Ασκόρβυλ-παλμιτικό</li> <li>✓ β-καροτένιο (αποφυγή στις “λευκές δίαιτες”)</li> <li>✓ Ασκορβικό, Φωσφορικό, Θεικό Ασβέστιο &amp; Άλατα Ασβεστίου</li> <li>✓ Άλατα Ανθρακικού Οξέως</li> <li>✓ Γέλη, Κόμμι Σελουλόζης</li> <li>✓ EDTA</li> <li>✓ Φουμαρικό Οξύ</li> <li>✓ Ζελατίνη</li> <li>✓ Γλυκερίδια</li> <li>✓ Λακτικό Οξύ (αποφυγή σε έντονη ευαισθησία στα γαλακτοκομικά)</li> <li>✓ Λεκιθίνη (αποφυγή σε ευαισθησία στη σόγια)</li> <li>✓ Πηκτίνη</li> <li>✓ Χλωριούχο, Κιτρικό, Φωσφορικό, Σορβικό Κάλιο</li> <li>✓ Psyllium</li> <li>✓ Ξανθανικό Κόμμι</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Όλα τα μείγματα Αλουμινίου</li> <li>✗ Τεχνητά Χρώματα</li> <li>✗ Τεχνητές Αρωματικές Ουσίες</li> <li>✗ Ασπαρτάμη</li> <li>✗ BHA</li> <li>✗ BHT</li> <li>✗ Καφεΐνη</li> <li>✗ Δινατριούχο Ασβέστιο EDTA</li> <li>✗ F D &amp; C Χρώματα</li> <li>✗ Μονονατριούχο Γλουταμινικό (MSG)</li> <li>✗ Νιτρικά</li> <li>✗ Νιτρώδη</li> <li>✗ Φωσφορικό Οξύ</li> <li>✗ Βρωμιούχο Κάλιο</li> <li>✗ Κινίνο</li> <li>✗ Olestra</li> <li>✗ Πολυοξυ-αιθυλενο-σορβιτάνη 60, 80</li> <li>✗ Σακχαρίνη</li> <li>✗ Θειώδη</li> <li>✗ Βανιλίνη (κοινό τεχνητό αρωματικό)</li> <li>✗ TBHQ</li> </ul>

Πηγή: **The Label Reader’s Pocket Dictionary of Food Additives (1993). J. Michael Lapchick with Cindy Applese, R.Ph. Chronomed Publishing: Minneapolis, MN.**

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	<b>% Επιδείνωση</b>	<b>% Καμία Αλλαγή</b>	<b>% Βελτίωση</b>	<b>Αριθμός Αναφορών</b>
<b>Κατάργηση Ζάχαρης</b>	2	51	48	3.695
<b>Δίαιτα Feingold*</b>	2	45	53	758

\*Η Δίαιτα του Feingold (γνωστή επίσης και σαν Πρόγραμμα του Feingold) αποτελεί ένα τεστ καθορισμού εάν συγκεκριμένα τρόφιμα ή πρόσθετα τροφίμων διεγείρουν συγκεκριμένα συμπτώματα. Σύμφωνα με την ιστοσελίδα του Προγράμματος, αντιπροσωπεύει τον τρόπο με τον οποίο συνήθιζαν να τρέφονται οι άνθρωποι πριν η “υπερδραστηριότητα” και η “Διαταραχή Αδυναμίας Συγκέντρωσης- Υπερδραστηριότητας, ADHD” αποτελέσουν συνηθισμένες λέξεις, και το άσθμα και οι χρόνιες φλεγμονές του αυτιού γίνουν τόσο συνηθισμένες<sup>93</sup>.

Σύμφωνα με το εν λόγω πρόγραμμα η ADHD, η Διπολική Διαταραχή (Bi-polar Disorder), καθυστερήσεις στην ανάπτυξη, η κατάθλιψη, το σύνδρομο Tourette (TS) και άλλες διαταραχές παρουσιάζουν συχνά και σωματικά προβλήματα όπως: μολύνσεις αυτιού, άσθμα, εντερικές διαταραχές, πονοκέφαλοι / ημικρανίες, στομαχόπονοι, δερματικές διαταραχές, ευαισθησία αισθήσεων (ευαισθησία στο θόρυβο, τα φώτα, το άγγιγμα), προβλήματα όρασης, κ.α.. Αν και όλα αυτά τα προβλήματα ενδέχεται να παρουσιάσουν βελτίωση με το Πρόγραμμα Feingold, γενικά τα χαρακτηριστικά που ανταποκρίνονται πιο γρήγορα αφορούν τη συμπεριφορά.

Το Πρόγραμμα αυτό αρχικά χρησιμοποιήθηκε σαν δίαιτα για αλλεργίες. Βελτίωση στη συμπεριφορά και την ικανότητα συγκέντρωσης παρατηρήθηκαν και αναφέρθηκαν σαν “παρενέργειες”. Αποτελεί, λοιπόν, ένα λογικό πρώτο βήμα σε συμπεριφορικές διαταραχές και σε αδυναμία συγκέντρωσης πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής κατά των συμπτωμάτων, αφού σύμφωνα με την Αμερικάνικη Παιδιατρική Ακαδημία, μια δοκιμή της ελεύθερης συντηρητικών-χρωστικών δίαιτας συνιστά εύλογη παρέμβαση (2008). Το Πρόγραμμα του Feingold αποκλείει τα ακόλουθα πρόσθετα:

- Τεχνητές χρωστικές (παρασκευάζονται από πετρέλαιο)
- Τεχνητές αρωματικές ουσίες (αποτελούν συνδυασμούς πολλών χημικών, φυσικών και συνθετικών)
- Ασπαρτάμη (τεχνητό γλυκαντικό)

- Τα τεχνητά συντηρητικά BHA, BHT, TBHQ (κύρια συντηρητικά πολλών τροφίμων, παρασκευαζόμενα από πετρέλαιο. Συχνά αναφέρονται απλά ως αντιοξειδωτικά στις ετικέτες τροφίμων. Αν και υπάρχουν πολλά ασφαλή φυσικά αντιοξειδωτικά, προτιμώνται τέτοια τεχνητά αντιοξειδωτικά ως πιο οικονομικά)

Υπάρχουν και άλλα ανεπιθύμητα πρόσθετα τροφίμων (όπως το MSG, το βενζοϊκό νάτριο, τα νιτρικά, τα άλατα θειώδους οξέος) που δεν προκαλούν ωστόσο τόσο μεγάλο πρόβλημα. Αυτό το διατροφικό πρόγραμμα αναφέρεται συχνά και ως πρόγραμμα μιας και αποκλείονται όχι μόνο τρόφιμα και προσθετικά τροφίμων, αλλά επίσης αρώματα μη φαγώσιμα αντικείμενα τα οποία περιέχουν χημικά. Στο πρώτο στάδιο του προγράμματος αποκλείονται η ασπιρίνη και κάποια φαγητά που περιέχουν άλας σαλικυλικού οξέος. Τα άλατα σαλικυλικού οξέος αποτελούν μια ομάδα χημικών που ομοιάζουν στη δομή της ασπιρίνης και υπάρχουν πολλά είδη, τα οποία παράγονται από τα φυτά ως φυσικά μικροβιοκτόνα για αυτοπροστασία. Οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν τελικά να ανεχτούν τουλάχιστον κάποια από αυτά τα είδη.

Οι τεχνητές χρωστικές είναι παρούσες περίπου έναν αιώνα στο χώρο των τροφίμων και πλέον “κρύβονται” στην πλειοψηφία των τροφών. Συμπεραίνουμε ότι τα παιδιά τρώνε τεχνητά χρωματισμένα και αρωματισμένα προϊόντα μερικές δεκαετίες.

**Ασφάλεια Παρέμβασης/ Αρνητικές επιδράσεις:** Η παρέμβαση αυτή απόλυτα ασφαλής. Ακόμη και στην περίπτωση που δεν έχει θεραπευτική δράση στον αυτισμό, σίγουρα ωφελεί την υγεία του αυτιστικού ατόμου.

## 9.2 Τροφικές Αλλεργίες

**Λογική Βάση:** Πολλά παιδιά με αυτισμό αναφέρεται ότι έχουν τροφικές αλλεργίες εξαιτίας ανωμαλιών στο πεπτικό και / ή το ανοσοποιητικό τους σύστημα. Όταν το φαγητό δεν πέπτεται πλήρως στις δομικές μονάδες του μονάδες (αμινοξέα, απλά σάκχαρα, λιπαρά οξέα και γλυκερόλη), τα μερικώς πεπτόμενα κομμάτια της τροφής (π.χ. πεπτίδια) μπορούν να περάσουν από το γαστρεντερικό σωλήνα στην κυκλοφορία του αίματος, ιδίως εάν το αυτιστικό παιδί παρουσιάζει “διάτρητο έντερο” λόγω φλεγμονής (ερεθισμού). Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει αυτά τα “κομμάτια τροφής” ως ξένα σώματα και μπορεί να εκκινήσει ανοσοαπάντηση σε αυτά, με κατάληξη την αλλεργική αντίδραση.

## Συστάσεις Θεραπείας<sup>197</sup>:

1. Αποφυγή αλλεργιογόνων τροφίμων
2. Αξιολόγηση της πιθανότητας χορήγησης πεπτικών ενζύμων για πλήρη πέψη των τροφίμων
3. Αξιολόγηση άλλων μεθόδων θεραπείας του εντέρου- πολλές τροφικές αλλεργίες θα εξαφανιστούν με την αντιμετώπιση της φλεγμονής.
4. Αξιολόγηση της πιθανότητας εφαρμογής μιας εκ περιτροπής δίαιτα 4 ημερών, στην οποία το ύποπτο φαγητό τρώγεται μόνο μια μέρα κάθε 4 μέρες- με αποτέλεσμα να μειώνεται η πιθανότητα να αναπτύξει αλλεργική αντίδραση σε αυτό.

**Έλεγχος:** Κάποιες αλλεργικές αντιδράσεις είναι άμεσες, και κάποιες άλλες εμφανίζονται μετά από ώρες ή μέρες. Οι αντιδράσεις με καθυστέρηση είναι και οι πιο δύσκολα ανιχνεύσιμες. Κάποιες αποκρίσεις είναι πολύ ισχυρές, όπως τα εξανθήματα ή ακόμη και αναφυλακτικό σοκ, ενώ άλλες είναι ηπιότερες, όπως οι πονοκέφαλοι ή στομαχόπονοι. Η εξέταση μπορεί να περιλαμβάνει παρατηρήσεις, ημερολόγιο καταγραφής διατροφικής κατανάλωσης, δερματικά τεστ και εξέταση αίματος.

- Παρατηρήσεις: Έλεγχος για κόκκινα μάγουλα, κόκκινα αυτιά, μαύρους κύκλους κάτω από τα μάτια που υποδεικνύουν αλλεργίες. Επίσης, έλεγχος για αλλαγές στη συμπεριφορά.
- Ημερολόγιο: Καθημερινή ενημέρωση ημερολογίου καταγραφής διαιτητικής πρόσληψης και έλεγχος για σύνδεση συμπτωμάτων με τρόφιμα που καταναλώθηκαν τις τελευταίες 1-3 μέρες.
- Εξετάσεις αίματος: Το τεστ αντισωμάτων IgE και IgG εκτελείται από πολλά ιδιωτικά εργαστήρια. Τα IgE σχετίζονται με μια άμεση ανοσοαπάντηση, ενώ τα IgG με μια καθυστερημένη ανοσοαπάντηση. Ωστόσο, ακόμη και εάν οι εξετάσεις αυτές βγουν θετικές, δεν αποτελούν αδιάσειστες αποδείξεις αλλεργίας.

Όταν τα αποτελέσματα τους είναι θετικά, συνήθως χρησιμοποιείται μια περιοριστή δίαιτα για επιβεβαίωση τους.

- Δερματικά τεστ: Είναι λιγότερο χρήσιμα από τις εξετάσεις αίματος εφόσον μπορούν να ελέγξουν μόνο άμεσες ανοσοαπαντήσεις. Σε αυτά τα τεστ IgE μπορεί να βγαίνουν αρνητικά ακόμη και εάν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα τροφικής αλλεργίας. Τα IgE και IgG τεστ μπορεί να είναι θετικά αλλά να μην σχετίζονται με κάποιο κλινικό σύμπτωμα.



Τα τεστ αυτά είναι χρήσιμα για την υπόδειξη τροφίμων προς αποφυγή, και στη συνέχεια να παρατήρηση των επιδράσεων που θα έχει η αποχή από τα τρόφιμα αυτά.

Εάν το τεστ αυτό κριθεί ασύμφορο οικονομικά ή κάποιος δεν επιθυμεί να το κάνει, μια εναλλακτική επιλογή είναι η δοκιμή μιας περιοριστικής διαίτας για τα πιο συχνά αλλεργιογόνα τρόφιμα: όσα περιέχουν γλουτένη, τα γαλακτοκομικά, τη ζάχαρη από ζαχαροκάλαμο, το καλαμπόκι, τη σόγια, τη ζύμη, τα φιστίκια, το αυγό, τις τεχνητές χρωστικές και συντηρητικά. Σε μια τέτοια διαίτα τα αλλεργιογόνα τρόφιμα αποκλείονται ολοκληρωτικά από τη διαίτα συνήθως για 2 με 4 εβδομάδες. Εάν παρατηρηθεί βελτίωση, συνίσταται η δοκιμή ενός μεμονωμένου φαγητού κάθε τέταρτη μέρα (δίαιτα “εκ περιτροπής”) για να ελεγχθεί εάν κάποιο από τα φαγητά αυτά μπορεί να προστεθεί ξανά στη διατροφή του παιδιού. Είναι βασικό να δοκιμάζεται ένα από τα ύποπτα τρόφιμα κάθε φορά για να βρεθεί ποια από τα τρόφιμα προκαλούν και ποια δεν προκαλούν αλλεργική αντίδραση, ενώ η γλουτένη και η καζεΐνη θα πρέπει να δοκιμαστούν τελευταία. Κάποιοι γιατροί θεωρούν ότι η περιοριστική διαίτα αποτελεί το μόνο αξιόπιστο μέσο διάγνωσης τροφικών αλλεργιών, και για το λόγο αυτό παραλείπουν δερματικές και αιματολογικές εξετάσεις.

**Οφέλη:** Ο αποκλεισμός αλλεργιογόνων τροφίμων από τη διατροφή μπορεί να καταλήξει σε μια μεγάλη ποικιλία βελτιώσεων σε κάποια παιδιά, ιδίως όσο αναφορά τη συμπεριφορά και την ικανότητα προσοχής (συγκέντρωση).

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	<b>% Επιδείνωση</b>	<b>% Καμία Αλλαγή</b>	<b>% Βελτίωση</b>	<b>Αριθμός Αναφορών</b>
<b>Θεραπεία Τροφικής Αλλεργίας</b>	3	37	61	560
<b>Εκ περιτροπής Δίαιτα</b>	2	50	48	792
<b>Αποχή από σοκολάτα</b>	2	49	49	1.721
<b>Αποχή από αυγό</b>	2	58	40	1.096

**Διάρκεια:** Μερικές τροφικές αλλεργίες (όπως η αλλεργία στα φιστίκια) φαίνεται να μην υποχωρούν ποτέ, ενώ άλλες μπορεί να υποχωρήσουν όταν το έντερο θεραπευθεί και / ή το ανοσοποιητικό σύστημα ρυθμιστεί. Όταν επιβεβαιώνονται τροφικές αλλεργίες, τα εν λόγω τρόφιμα θα πρέπει να αποκλειστούν ολοκληρωτικά ή να δοκιμάζονται μόνο περιστασιακά. Οι δίαιτες “έκ περιτροπής” προσφέρουν ποικιλία, αλλά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ώστε να αποφευχθεί η συχνή ή σε μεγάλη ποσότητα κατανάλωση του επικίνδυνου τροφίμου. Αλλεργίες, όπως στο γάλα και το αυγό, συχνά οξύνονται και μπορεί να φτάσει κάποια στιγμή που να μπορούν να επανεπενταχθούν στη διατροφή.

**Ασφάλεια Παρέμβασης/ μειονεκτήματα:** Η παρέμβαση αυτή είναι απόλυτα ασφαλής εάν τα θρεπτικά στοιχεία των τροφίμων που αποκλείονται από τη δίαιτα εξασφαλίζεται ότι παρέχονται από άλλες πηγές (π.χ. σε δίαιτα ελεύθερη γάλατος, επαρκής πρόσληψη ασβεστίου μέσω άλλων καλών πηγών του, όπως το τυρί και το γιαούρτι εάν δεν έχουν αποκλειστεί από τη δίαιτα, το σουσάμι, οι σαρδέλες, τα πράσινα φασόλια, το τοφού, κτλ.).

### **9.3 Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης, Δίαιτα Ελεύθερη Καζεΐνης (συχνά ελεύθερη καλαμποκιού και ελεύθερη σόγιας)**

**Λογική Βάση:** Το ανθρώπινο πεπτικό σύστημα δεν έχει αναπτυχθεί για να υποστηρίξει μια δίαιτα υψηλής ποσότητας σίτου και γαλακτοκομικών προϊόντων. Αποτελούμε τα μόνα ζώα που πίνουν γάλα ως ενήλικες άλλα και το γάλα άλλων ζώων. Το αγελαδινό γάλα είναι η τέλεια τροφή για τα μωρά των αγελάδων αλλά όχι για τους ανθρώπους, ιδίως όσο αυτοί μεγαλώνουν. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων εκατονταετιών, η περιεχόμενη στο σιτάρι γλουτένη έχει αυξηθεί σημαντικά, ενώ είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι οι Αμερικάνοι καταναλώνουν μακράν μεγαλύτερες ποσότητες σίτου σε σχέση με αυτές που κατανάλωναν 1.000-10.000 χρόνια πριν.

Η γλουτένη, που περιέχεται στο σίτο, τη σίκαλη, το κριθάρι και πιθανά στη βρώμη, και η καζεΐνη σε όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα, μπορούν να προκαλέσουν δύο προβλήματα:

1. Αλλεργικές αντιδράσεις, μιας και όπως φάνηκε αποτελούν κοινά αλλεργιογόνα συστατικά τροφίμων, ειδικά σε παιδιά και ενήλικες με αυτισμό.
2. Συγκεκριμένα πεπτίδια που προκύπτουν από τη γλουτένη και την καζεΐνη μπορούν να προσδεθούν σε υποδοχείς οπιοειδών του εγκεφάλου, και μπορούν δυνητικά να έχουν

επίδραση στην συμπεριφορά (όπως η μορφίνη), προκαλώντας προβλήματα που περιλαμβάνουν διαταραχές ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης και επιθετική συμπεριφορά. Όπως τα οπιοειδή, μπορεί να είναι ιδιαίτερα εθιστικά, και έλλειψη τους μπορεί να προκαλέσει άσχημες συμπεριφορές.

Τα εν λόγω προβλήματα φαίνεται να οφείλονται σε:

- Αδυναμία του πεπτικού σωλήνα να πέψει πλήρως τα προερχόμενα από τη γλουτένη και την καζεΐνη πεπτίδια, σε μεμονωμένα αμινοξέα.
- Φλεγμονή του εντέρου, που επιτρέπει στα πεπτίδια της γλουτένης και της καζεΐνης να εισέλθουν στην αιματική κυκλοφορία και να φτάσουν στους υποδοχείς οπιοειδών του εγκεφάλου.

### **Συστάσεις Παρέμβασης:**

1. Πλήρης αποφυγή όλων των προϊόντων που περιέχουν γλουτένη καθώς και των γαλακτοκομικών προϊόντων (καζεΐνη). Ακόμη και μικρές ποσότητες, όπως μια μπουκιά από ψωμί σίτου, μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα. Ωστόσο, πολλά τρόφιμα περιέχουν ίχνη γλουτένης και συνεπώς είναι αρκετά δύσκολο να αποφευχθούν όλα τα τρόφιμα που τυχόν την περιέχουν (Πίνακας 8).
2. Πεπτικά ένζυμα μπορούν επίσης να φανούν χρήσιμα, ιδίως στην περίπτωση μη εσκεμμένης έκθεσης σε κάποια από τις δύο πρωτεΐνες. Ωστόσο, η παρέμβαση αυτή είναι πιθανά λιγότερο αποτελεσματική από την πλήρη αποχή από τη γλουτένη και την καζεΐνη.
3. Πολλά παιδιά με αυτισμό επωφελούνται επίσης από την αποχή από προϊόντα καλαμποκιού και / ή σόγιας. Συνεπώς, πρέπει να ελέγχεται και αυτή η πιθανότητα κάθε φορά.

**Οφέλη:** Παιδιά που αναζητούν έντονα τα γαλακτοκομικά προϊόντα ή προϊόντα που περιέχουν γλουτένη, και τα οποία καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αυτών (εθιστική δράση εξωρφίνων), αποτελούν και τον πληθυσμό με μεγαλύτερες πιθανότητες να επωφεληθεί από τη συγκεκριμένη παρέμβαση. Οι ελεύθερες καζεΐνης δίαιτες συνήθως παρουσιάζουν θετικές επιδράσεις μέσα στον πρώτο μήνα εφαρμογής τους, ή και στην πρώτη εβδομάδα σε κάποιες περιπτώσεις. Οι ελεύθερες γλουτένης δίαιτες χρειάζονται συνήθως από έναν μέχρι και τρεις μήνες για να επιδείξουν οφέλη. Σε κάποια παιδιά παρατηρείται μια επιδείνωση των συμπτωμάτων για λίγες μέρες (Shattock and Whiteley), και ακολουθεί βελτίωση.

**Πίνακας 8. Επιτρεπόμενα & Απαγορευμένα Τρόφιμα σε Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης-Καζεΐνης**

Επιτρέπονται	Απαγορεύονται
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Φρέσκο κρέας, πουλερικά, ψάρια, θαλασσινά, κυνήγι</li> <li>✓ Φρέσκα φρούτα (σε δίαιτα ελεύθερη ζύμης: έως 2/μέρα, χωρίς φλούδα)</li> <li>✓ Φρέσκα λαχανικά</li> <li>✓ Αποξηραμένα Φρούτα (χωρίς θειικά)</li> <li>✓ Καρύδα (χωρίς θειικά)</li> <li>✓ Πατατάκια (ανάγνωση ετικέτας-κάποια ενδέχεται να περιέχουν σίτο ή άμυλο)</li> <li>✓ Ποπ Κόρν (χωρίς βούτυρο)</li> <li>✓ Ρυζογκοφρέτες (ανάγνωση ετικέτας)</li> <li>✓ Καλαμπόκι</li> <li>✓ Κεχρί, πιάφι και άλευρο</li> <li>✓ Teff</li> <li>✓ Ρύζι &amp; προϊόντα ρυζιού (π.χ. ζυμαρικά, ψωμί)</li> <li>✓ Κινόα, ζυμαρικά και αλεύρι</li> <li>✓ Αμάραντος</li> <li>✓ Πατάτα (φρέσκια, άμυλο, άλευρο)</li> <li>✓ Άλευρο σίκαλης και πλιγούρι</li> <li>✓ Σόγια (εκτός αν δεν είναι ανεκτή)</li> <li>✓ Νιφάδες καλαμποκιού (εάν διευκρινίζεται ότι δεν περιέχουν γλουτένη)</li> <li>✓ Γλυκοπατάτα και άλευρο</li> <li>✓ Γεύμα με βάση το καλαμπόκι (cornmeal) και polenta (σιμιγδάλι, κάστανο και καλαμπόκι)</li> <li>✓ Οι περισσότεροι ξηροί καρποί (εάν δεν υπάρχει σχετική αλλεργία)</li> <li>✓ Αυγά (εάν δεν υπάρχει αλλεργία σε αυτά)</li> <li>✓ Φασόλια, φακή</li> <li>✓ Ταπίοκα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Γαλακτοκομικά προϊόντα (π.χ. γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμα γάλακτος)</li> <li>✗ Σιτάρι</li> <li>✗ Πλιγούρι (από σιτάρι)</li> <li>✗ Durum (είδος σίτου)</li> <li>✗ Triticum (υβρίδιο σίτου και σίκαλης)</li> <li>✗ Βρώμη και άλευρο</li> <li>✗ Κριθάρι και άλευρο</li> <li>✗ Σίκαλη</li> <li>✗ Σιμιγδάλι</li> <li>✗ Κουσκούς (couscous)</li> <li>✗ Ζυμαρικά σίτου</li> <li>✗ Μαγειρική Σόδα (εκτός αν είναι GF)</li> <li>✗ Σάλτσα σόγιας (εκτός αν είναι GF)</li> <li>✗ Κύβοι ή σκόνη ζωμού κρέατος</li> <li>✗ Άμυλο και αμυλούχα λαχανικά</li> <li>✗ Μείγματα σαλτσών (ανάγνωση ετικέτας, συνήθως περιέχουν σίτο)</li> <li>✗ Βύνη, κριθάρι ζυθοποιίας</li> <li>✗ Επεξεργασμένο άμυλο</li> <li>✗ Rice Syrup (εκτός αν διευκρινίζεται ότι περιέχει ένζυμα κριθαριού)</li> <li>✗ Μπαχαρικά και βότανα (με εξαίρεση όσα διευκρινίζεται ότι δεν περιέχουν προσμίξεις σίτου)</li> <li>✗ Τεχνητές χρωστικές</li> <li>✗ Τρόφιμα που περιέχουν σίτο ή άλευρο του (π.χ. ψωμί, πίτσα, κράκερ, ζυμαρικά, κέικ, μπισκότα)</li> </ul>

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	% Επιδείνωση	% Καμία Αλλαγή	% Βελτίωση	Αριθμός Αναφορών
<b>Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης και Καζεΐνης</b>	3	32	65	1.446
<b>Δίαιτα Ελεύθερη Καζεΐνης</b>	2	49	49	5.574
<b>Δίαιτα Ελεύθερη Σίτου</b>	2	50	48	3.159

**Διάρκεια:** Τουλάχιστον μέχρι οι εντερικές διαταραχές να αντιμετωπιστούν. Πιθανότητα εφόρου ζωής αποκλεισμός καζεΐνης και / ή γλουτένης (και πιθανά προϊόντων καλαμποκιού και σόγιας).

**Ασφάλεια Παρέμβασης/ Μειονεκτήματα:** Είναι σημαντικό να καλύπτονται οι ανάγκες σε ασβέστιο κατά τη διάρκεια μιας δίαιτας που αποκλείει τα γαλακτοκομικά. Η προσθήκη στο διαιτολόγιό του ατόμου εναλλακτικών πηγών ασβεστίου (όπως σουσάμι, σαρδέλες, πράσινα φασόλια, τοφού, λαχανικά συγγενή του λάχανου, teff ως ζεστό δημητριακό πρωινού) είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη έλλειψης. Ακόμη όμως και στην περίπτωση που τέτοιες πηγές εξασφαλιστούν, είναι βασικό να αξιολογούνται τα επίπεδα του ασβεστίου στον οργανισμό και να αξιολογηθεί η πιθανότητα χρήσης συμπληρώματος.

Το βασικό μειονέκτημα αυτής της διατροφικής παρέμβασης είναι η δυσκολία εναρμόνισης με τις συστάσεις τις. Όπως αναφέρθηκε, τόσο η γλουτένη όσο και η καζεΐνη περιέχονται σε πληθώρα τροφίμων που αποτελούν βασικό κομμάτι της σύγχρονης διατροφής. Επιπλέον, μπορεί να περιέχονται σε ίχνη σε συσκευασμένα τρόφιμα χωρίς να καταγράφονται στην ετικέτα τους. Ο κίνδυνος, λοιπόν, να καταναλωθούν έστω σε μικρή ποσότητα, είναι σημαντικός. Συνεπώς η παρέμβαση αυτή απαιτεί την παρασκευή κάποιων από τα βασικά είδη διατροφής (π.χ. ψωμί), πολλή υπομονή και προσοχή, και σαφώς ενημέρωση από διατροφολόγο ή και τακτική παρακολούθηση.

**Έλεγχος:** Υπάρχουν διαθέσιμα τεστ για αλλεργικές αντιδράσεις στο σίτο και τα γαλακτοκομικά. Ωστόσο, αρνητικό αποτέλεσμα του τεστ δε σημαίνει απαραίτητα ανοχή τους από τον οργανισμό, αφού ενδέχεται να προκαλούν μεταβολικές και όχι αλλεργικές αντιδράσεις (δυσανεξία). Μια δοκιμή αποφυγής των σχετικών τροφών είναι η καλύτερη μέθοδος ελέγχου- αν και όχι ανώδυνη.

## 9.4 Άλλες δίαιτες

Αρκετές ακόμη δίαιτες περιορισμού συστατικών της τροφής μελετώνται.

- Μια εναλλακτική δίαιτα είναι η Δίαιτα Συγκεκριμένων Υδατανθράκων (Specific Carbohydrate Diet, SCD), η οποία περιλαμβάνει την αποφυγή όλων των αμυλούχων και των πολυσακχαριτών, με εξαίρεση τους μονοσακχαρίτες στα φρούτα<sup>38</sup>.

**Λογική Βάση:** Όταν το έντερο παρουσιάζει φλεγμονή από τις επιδράσεις της δυσβίωσης, δεν έχει την ικανότητα να διασπάσει μόρια που είναι πολύ μεγάλα ώστε να μεταφερθούν διαμέσου την εντερικής επιφάνειας στην αιματική κυκλοφορία. Άντ' αυτού, το άπεπτο άμυλο και τα μόρια γλυκόζης λειτουργούν ως μια διαρκής πηγή θρέψης για βακτήρια και μύκητες. Ο στόχος της SCD είναι η απομάκρυνση όλων των υδατανθρακικών πηγών με μέγεθος που δεν επιτρέπει την είσοδο στην αιματική κυκλοφορία. Με τον τρόπο αυτό επιχειρεί να θανατώσει την ζύμη και τα βακτήρια του εντέρου που παρουσιάζουν υπερανάπτυξη και ως εκ τούτου να μειώσει τη δυσαπορρόφηση, να επιφέρει ισορροπία στην εντερική χλωρίδα και να βοηθήσει την επανάκαμψη του γαστρεντερικού<sup>77</sup>.

**Ειδικότερα, η SCD:**

- ☞ αποκλείει όλα τα αμυλούχα και τους σύνθετους υδατάνθρακες από τη δίαιτα, με εξαίρεση τους υδατάνθρακες που μπορούν να απορροφηθούν στην αιματική κυκλοφορία χωρίς να επιβαρύνουν το διαταραγμένο εντερικό σύστημα (όπως οι μονοσακχαρίτες των φρούτων, ο αρακάς, το κολοκύθι, τα αβοκάντο, κ.α.).
- ☞ συστήνει SCD γαλακτοκομικά προϊόντα από κατσικίσιο γάλα, ως την προτιμώμενη επιλογή γαλακτοκομικών για παιδιά με ASD που είχαν προηγουμένα ακολουθήσει δίαιτα ελεύθερη καζεΐνης. Η 24ωρη με 29ωρη ζύμωση του SCD γιαουρτιού καθιστά την καζεΐνη αβλαβή (περισσότερο εύπεπτη). Η χρήση του κατσικίσιου γιαουρτιού και άλλων εγκεκριμένων αγελαδινών γαλακτοκομικών προϊόντων (όπως τυριά) που περιέχονται στην λίστα BTVC είναι προαιρετική.
- ☞ κρίνει απαραίτητα τα συμπληρώματα προβιοτικών για όσους απέχουν πλήρως από τα γαλακτοκομικά κατά τη διάρκεια της δίαιτας.

- Η δυσανεξία (ή ευαισθησία) σε συγκεκριμένα φαγητά μερικές φορές λανθασμένα εξισώνεται με τροφικές αλλεργίες, οι οποίες εξ ορισμού μεσολαβούν από το ανοσοποιητικό. Έτσι, ενώ ο έλεγχος για αντισώματα στον ορό του αίματος αποτελεί χρήσιμο μέσο ελέγχου για ύποπτα αλλεργιογόνα τροφής, είναι απίθανο να ανιχνεύσουν την ευρεία γκάμα τροφικής δυσανεξίας.

Αφού οι κύριες πηγές τροφικής δυσανεξίας- καζεΐνη, γλουτένη, και ενδεχόμενα καλαμπόκι και σόγια- απομακρυνθούν από τη διαίτα, μπορεί να αναδυθούν άλλα τρόφιμα ως πηγές συμπτωμάτων- όπως συνέβη και με την αναγνώριση του καλαμποκιού ως μη ανεκτό τρόφιμο σε κάποιες περιπτώσεις (Seroussi). Γονείς, ιδίως όσοι κρατούν ημερολόγιο κατανάλωσης τροφίμων, μπορούν συχνά να συσχετίσουν την κατανάλωση συγκεκριμένου τροφίμου από το παιδί τους με επιδείνωση της συμπεριφοράς, των διαταραχών ύπνου ή την επίδοση του<sup>7</sup>.

Το βοδινό, το χοιρινό, το ρύζι και οι πατάτες μόνο περιστασιακά εμπλέκονται σε τέτοιες δυσανεξίες. Αντίθετα, τα αυγά, οι τομάτες, η μελιτζάνα, τα αβοκάντο και οι κόκκινες πιπεριές συχνά προκαλούν προβλήματα. Εάν ένα συγκεκριμένο φαγητό θεωρείται ύποπτο θα πρέπει να απομακρυνθεί από τη διαίτα για μια δοκιμαστική περίοδο τουλάχιστον τριών εβδομάδων και να σημειωθούν τυχόν βελτιώσεις στα συμπτώματα. Με την ακόλουθη επανεισαγωγή του στη διαίτα, είναι πιθανό να διεγείρει μια όξυνση των συμπτωμάτων.

Οι πρόσθετοι διαιτητικοί και οι απομάκρυνση βασικών στοιχείων από τη διαίτα είναι πιθανό να καταλήξουν σε μειωμένη πρόσληψη βιταμινών, μετάλλων και απαραίτητων θρεπτικών συστατικών. Για το λόγο αυτό, ένα κατάλληλο διατροφικό συμπλήρωμα τις περισσότερες φορές κρίνεται απαραίτητο.

- Σε αυτιστικά παιδιά έχει αναφερθεί μια ποικιλία θρεπτικών συστατικών που βρίσκονται σε έλλειψη ή ανισορροπία, και τα οποία διαφέρουν από παιδί σε παιδί. Σχετικά περιορισμένη είναι η ελεγχόμενη έρευνα που έχει διενεργηθεί αναφορικά με τα οφέλη της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής. Ωστόσο, από το 1967, Το Ίδρυμα Έρευνας για τον Αυτισμό (ARI) συλλέγει και δημοσιεύει περιοδικά ημιποσοτικές εκτιμήσεις για ποικίλα θρεπτικά συστατικά<sup>7</sup>.

## 9.5 Συμπληρώματα Βιταμινών / Μετάλλων

**Λογική Βάση:** Προκειμένου την ταξινόμηση ενός συστατικού της τροφής ως “βιταμίνη” ή “απαραίτητο μέταλλο”, πολλές έρευνες διενεργήθηκαν και κατέληξαν ότι η έλλειψη αυτής της βιταμίνης ή του απαραίτητου μετάλλου καταλήγει σε κάποια ασθένεια ή ακόμη και σε θάνατο. Για καθένα από αυτά τα μέταλλα και βιταμίνες καθιερώθηκε μια συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (Dietary Reference Intakes, DRIs) από τον Πίνακα Τροφίμων και Διατροφής (FNB) του Ινστιτούτου Ιατρικής (IOM)<sup>94</sup>. Τα RDIs περιλαμβάνουν τέσσερις τύπους διατροφικών συστάσεων για υγιή άτομα μεταξύ των οποίων και τη μέση ημερήσια πρόσληψη (recommended dietary allowance, RDA), η οποία και καθορίζει την ποσότητα καθενός από αυτά τα θρεπτικά μικροσυστατικά για την οποία δεν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης έλλειψης. Οι τιμές αυτές είναι προσαρμοσμένες στο φύλλο και την ηλικία και απευθύνονται στο γενικό, υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, πολλοί άνθρωποι σήμερα δεν καλύπτουν την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη κάποιων μικροσυστατικών (όπως μειωμένη πρόσληψη σιδήρου από πολλές γυναίκες, που οδηγεί σε σιδηροπενική αναιμία).

Ειδικότερα, άτομα με αυτισμό τυπικά είναι σε κακή διατροφική κατάσταση. Συχνά παρουσιάζουν περιορισμένη ικανότητα πέψης (π.χ. χρόνια διάρροια). Κάποιοι ίσως έχουν φλεγμονή εντέρου που περιορίζει την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Συχνά, τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου παρουσιάζουν μείωση και συνεπακόλουθα μικρότερες ποσότητες βιταμινών παράγονται από αυτά τα συμβιωτικά (συγκεκριμένα η βιταμίνη B12, η βιοτίνη και η βιταμίνη K). Το 2000, ο Vogelaar μελέτησε την διατροφική κατάσταση 20 αυτιστικών παιδιών<sup>7</sup>. Πάνω από το 50% των υποκειμένων είχε χαμηλά επίπεδα των βιταμινών A, B1, B3, B5 και βιοτίνης καθώς και των μετάλλων σελήνιο, ψευδάργυρος και μαγνήσιο. Τέλος, έλλειψη παρουσίαζαν και σε απαραίτητα αμινοξέα και σε δύο απαραίτητα λιπαρά οξέα (EPA και DGLA). Άλλοι νοσοκομειακοί γιατροί αναφέρουν συχνές ελλείψεις των βιταμινών B6, B12 και του φυλλικού οξέος.

Ο Rimland ισχυρίζεται ότι οι ενήλικες και το 50% των παιδιών με ASD επωφελούνται από ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα<sup>7</sup>. Το 2002, με μια διπλά τυφλή placebo-ελεγχόμενη δοκιμή, χορηγήθηκε για τρεις μήνες ένα συμπλήρωμα βιταμινών και μετάλλων σε 16 αυτιστικά παιδιά (Adams). Τα επίπεδα της βιταμίνης B6 και της C αυξήθηκαν σημαντικά στο αίμα, ενώ οι διαταραχές ύπνου και από το έντερο βελτιώθηκαν σημαντικά.



## Συστάσεις Παρέμβασης:

Οι βιταμίνες και τα μέταλλα είναι διαθέσιμα στα λαχανικά, τα φρούτα, το κρέας και άλλες πηγές. Κάθε ένα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά περιλαμβάνεται σε πολλά διαφορετικά τρόφιμα σε διαφορετική συγκέντρωση (καλές πηγές, φτωχές πηγές). Ωστόσο, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η θρεπτική αξία των καταναλισκόμενων τροφίμων καθιστούν πολλές φορές ανεπαρκή την πρόσληψη τους. Στα άτομα με αυτισμό το πρόβλημα οξύνεται ακόμη περισσότερο όταν ακολουθούν κάποια περιοριστική δίαιτα. Η καλή κατάσταση θρέψης αποτελεί σημαντικό παράγοντα καλής υγείας και αποφυγής ασθενειών που θα επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο τα άτομα αυτά. Συνεπώς συστήνεται επαρκής πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων μέσω:

1. Μιας ισορροπημένης διατροφής που να παρέχει ποικιλία θρεπτικών συστατικών και να καλύπτει τα RDAs. Αν και πολλές φορές αυτό καθίσταται δύσκολο, λόγω των διαιτητικών παρεμβάσεων αποχής από κάποιες τροφές ή συστατικά τροφών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του αυτισμού, είναι εφικτό. Ένας πολύ καλός και γευστικός τρόπος πρόσληψης βιταμινών και μετάλλων είναι η παρασκευή ανάμεικτων χυμών φρούτων / λαχανικών με τη χρήση αποχυμωτή. Μερικά από τα πιο ωφέλιμα λαχανικά που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μαζί με λίγο χυμό φρούτων είναι το λάχανο, το σπανάκι, τα καρότα, το μπρόκολο, ο μαϊντανός και η ρίγανη. Επιπλέον, θα μπορούσαν πολλά από τα φρούτα και λαχανικά να συμπεριληφθούν σε πολλές γευστικές συνταγές (βλέπε επόμενο Κεφάλαιο, Συνταγές). Σίγουρα η παρακολούθηση από διατροφολόγο μπορεί να εξασφαλίσει την επάρκεια των περισσότερων από αυτά τα θρεπτικά συστατικά μέσω ενός εξατομικευμένου διατροφικού πλάνου.
2. Συμπληρωμάτων Βιταμινών και Μετάλλων. Στην περίπτωση αδυναμίας ρύθμισης της διατροφικής πρόσληψης ώστε οι ποσότητες των μετάλλων και βιταμινών να είναι επαρκής, συνίσταται η ρύθμιση τους μέσω συμπληρωμάτων. Στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε αυτή την παρέμβαση<sup>38</sup>:
  - Οι ποσότητες των περιεχόμενων μικροθρεπτικών στα συμπληρώματα αυτά ποικίλει σημαντικά και πολλά δεν περιέχουν τελικά τις ποσότητες που αναγράφουν ή περιέχουν μορφές τους που είναι μικρής απορροφησιμότητας. Ένας τρόπος αξιολόγησης των συμπληρωμάτων είναι ο έλεγχος μια DSVP (Dietary Supplement Verification Program) ή μια USP (United States Pharmacopeia) ταμπέλα. Το πρόγραμμα DSVP της USP επιβεβαιώνει ότι τα

περιεχόμενα του συμπληρώματος ταιριάζουν με τα αναγραφόμενα στην ετικέτα του.

- Τα περισσότερα συμπληρώματα δεν περιέχουν όλες τις απαραίτητες βιταμίνες και μέταλλα ή περιέχουν μικρές ποσότητες αυτών.
- Τα συμπληρώματα ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντικά εάν ένα άτομο ακολουθεί μια δίαιτα ελεύθερη γαλακτοκομικών, χωρίς δυνατότητα κατάλληλης ρύθμισης της διατροφής του.
- Τα συμπληρώματα σιδήρου απαιτούνται σε κάποιες περιπτώσεις αυτιστικών παιδιών (όπως ισχύει και για πολλά παιδιά χωρίς αυτισμό), αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται μόνο εάν οι αιματολογικές εξετάσεις υποδείξουν ότι απαιτείται, αφού υπερβολική πρόσληψη σιδήρου δημιουργεί προβλήματα.

**Έλεγχος:** Τα επίπεδα των περισσότερων βιταμινών και μετάλλων μπορούν να ελεγχθούν με τη χρήση δείγματος αίματος σε κατάσταση νηστείας. Λίγες είναι οι εταιρείες που μπορούν να μετρήσουν τα επίπεδα όλων των βιταμινών (π.χ. Vitamin Diagnostics), ενώ αρκετά ιδιωτικά εργαστήρια μπορούν να μετρήσουν τα επίπεδα των περισσότερων μετάλλων, τα περισσότερα από τα οποία μπορούν να εκτιμηθούν αξιόπιστα στα Ερυθρά Αιμοσφαίρια (RBC). Το ασβέστιο εκτιμάται καλύτερα στα ούρα, κατά προτίμηση με μια 24ωρη συλλογή ούρων. Τέλος, κάποια εργαστήρια παρέχουν αναφορές των αναγκών σε βιταμίνες και μέταλλα βασιζόμενα σε εξετάσεις αίματος και / ή ούρων.

**Συνιστώμενη Δοσολογία:** Η προτεινόμενη δοσολογία θα πρέπει να προκύπτει από τη δίαιτα που ακολουθείται από το αυτιστικό παιδί, τις μεταβολικές του ανάγκες και από τις εξετάσεις που μπορούν να καθορίσουν την ιδανικότερη συμπληρωματική ποσότητα. Υπάρχουν και συνιστώμενες δοσολογίες συμπληρωμάτων για όλες τις βιταμίνες και μέταλλα, οι οποίες ωστόσο δεν είναι αναγνωρισμένες από κάποιο αρμόδιο οργανισμό<sup>38</sup>.

**Διάρκεια:** Ενδεχομένως εφόρου ζωής. Ωστόσο, ρύθμιση της διαίτας και θεραπεία του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή τους.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	% Επιδείνωση	% Καμία Αλλαγή	% Βελτίωση	Αριθμός Αναφορών
<b>Βιταμίνη Α<sup>1</sup></b>	2	58	41	618
<b>Ασβέστιο<sup>2</sup></b>	2	62	36	1.378
<b>Φυλλικό Οξύ<sup>3</sup></b>	3	54	42	1.437
<b>Μαγνήσιο</b>	6	65	29	301
<b>P5P (Βιταμίνη Β6)</b>	13	37	51	213
<b>Βιταμίνη Β3<sup>4</sup></b>	4	55	41	659
<b>Βιταμίνη Β6</b>	8	63	30	620
<b>Βιταμίνη Β6 με Mg</b>	4	49	47	5.780
<b>Βιταμίνη Β12</b>	4	33	63	192
<b>Βιταμίνη C<sup>5</sup></b>	2	57	41	1.706
<b>Ψευδάργυρος<sup>6</sup></b>	2	51	47	1.244

<sup>1</sup>**Βιταμίνη Α:** Η βιταμίνη Α είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων, κυρίως στους επιθηλιακούς ιστούς του εντέρου, του εγκεφάλου και οπουδήποτε αλλού υπάρχουν αυτοί. Μια έρευνα χορήγησης βιταμίνης Α φυσικής προέλευσης (από μουρουνέλαιο) για τουλάχιστον 3 μήνες σε 60 παιδιά (Megson 2000), κατέδειξε σημαντική βελτίωση σε θεμελιώδη συμπτώματα του αυτισμού (όπως η γλώσσα, η οπτική επαφή, η ικανότητα κοινωνικοποίησης, οι διαταραχές ύπνου). Το μουρουνέλαιο περιέχει κυρίως trans-μορφή βιταμίνης Α αλλά και 12% cis-μορφή, η οποία και απουσιάζει πλήρως από τη συνθετική βιταμίνη. Μια υπόθεση θέλει την cis-βιταμίνη Α να ξεμπλοκάρει τους κεντρικούς υποδοχείς ρετινοειδών στον εγκέφαλο και τις G alpha πρωτεΐνες μετατροπείς σήματος με τις οποίες προσαρτώνται<sup>7</sup>.

Αν και το μουρουνέλαιο είναι απίθανο να περιέχει ένα υψηλό περιεχόμενο ω-3 λιπαρών οξέων για να διορθώσει την έκταση της σχετικής έλλειψης σε παιδιά με ανεπαρκή ανάπτυξη και η πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας από τη βιταμίνη περιορίζουν το επίπεδο της μέγιστης

επιτρεπόμενης δόσης του, εξακολουθεί να έχει σημαντική κλινική αξία. Είναι σημαντικό να αποφευχθεί το μολυσμένο με υδράργυρο και άλλα βαρέα μέταλλα μουρουνέλαιο. Το ποσοστό B(Βελτίωσης):E(επιδείνωση) όπως προέκυψε από την αξιολόγηση του μουρουνέλαιου από γονείς αυτιστικών είναι 14:1, ενώ για τη βιταμίνη A (κυρίως σε συνθετική μορφή) είναι 22:1<sup>7</sup>. Συνεπώς, στο βαθμό που αυτά τα ποσοστά έχουν κάποιο νόημα, μια σύγκριση μεταξύ τους μπορεί να εγείρει αμφιβολίες για τη σημασία της φυσικής έναντι της συνθετικής βιταμίνης A.

<sup>2</sup>**Ασβέστιο:** Υπάρχουν αναφορές υψηλής συχνότητας ελλείψεων ασβεστίου και μαγνησίου σε παιδιά με αυτισμό (Bradstreet and Kartzinel). Τα ποσοστά που δίνουν οι ARI γονείς για τη συμπληρωματική χορήγηση του είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

<sup>3</sup>**Φυλλικό Οξύ:** Το φολικό οξύ είναι απαραίτητο για πολυάριθμα μεταβολικά μονοπάτια. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι αυτή η βιταμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις σε αυτιστικούς ασθενείς που σχετίζονται με το σύνδρομο «εύθραυστου X». Ενώ, σε μια δοκιμή παρέμβασης με υψηλές δόσεις φολικού (0,5-0,7mg /κιλό / μέρα), σύμφωνα με τον Rimland, παρατηρήθηκαν ευνοϊκές επιδράσεις σε αρκετά αυτιστικά παιδιά χωρίς το σύνδρομο «εύθραυστου X» (LeJeune).

<sup>4</sup>**Βιταμίνη B3 (Νιασίνη):** Όπως ισχύει με την βιταμίνη B6 και το φολικό οξύ, η βιταμίνη B3 υποστηρίζει ποικίλα μονοπάτια που συντηρούν και ανανεώνουν τους ιστούς του σώματος. Το τρέχον ποσοστό B:E είναι περίπου 10:1.

<sup>5</sup>**Βιταμίνη C:** Η βιταμίνη C είναι γνωστή για την ανάμειξη της σε πολυάριθμα μεταβολικά, αντιοξειδωτικά και βιοσυνθετικά μονοπάτια, καθώς και ως συμπράγοντας συγκεκριμένων ενζύμων που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών. Σε μια διπλά τυφλή δοκιμή διάρκειας 30 εβδομάδων, πρόσληψη 8g/70κιλά σώματος / μέρα βελτίωσε τη συνολική σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τα αισθητηριακά κινητικά σκορ. Και εδώ, τα ποσοστά που δίνουν οι ARI γονείς για τη συμπληρωματική χορήγηση της είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

<sup>6</sup>**Ψευδάργυρος:** Μεταξύ των πολλών δράσεων του, ο ψευδάργυρος χρειάζεται για την ανάπτυξη και διατήρηση του εγκεφάλου, αδρενεργικών αδένων, του γαστρεντερικού σωλήνα και του ανοσοποιητικού συστήματος. Η σύνθεση σεροτονίνης βασίζεται σε ένζυμα που ενεργοποιούνται από τον ψευδάργυρο, ενώ είναι παράλληλα απαραίτητος για τη δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων και άλλων πρωτεϊνών σημαντικών για την ανάπτυξη και την ομοιοστάση. Πειραματικές γονιμοποιήσεις τρωκτικών υποδεικνύουν ότι μια έλλειψη ψευδαργύρου στη μητέρα μπορεί να επηρεάσει τον απόγονο και να επηρεάσει αρνητικά την ανοσοποίηση και την εγκεφαλική ανάπτυξη του<sup>202</sup>. Το τρέχον B:E ποσοστό είναι ιδιαίτερα υψηλό.

**Ασφάλεια παρέμβασης / Μειονεκτήματα:** Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες ακόμη και σε αυξημένες ποσότητες μπορούν να απεκκριθούν στα ούρα. Αντίθετα, οι λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, E, K) σε μακροχρόνια πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων (πάνω από τις συνιστώμενες) μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα και να προκαλέσουν τοξικότητα. Υπερβολικές ποσότητες μετάλλων μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα, και οι μέγιστες επιτρεπόμενες προσλήψεις (AI) δε θα πρέπει να ξεπερνώνται χωρίς τη σύσταση γιατρού ή διατροφολόγου. Τα συμπληρώματα βιταμινών-μετάλλων δε θα πρέπει να περιέχουν χαλκό, εφόσον αποτελεί ένα μέταλλο που συχνά βρίσκεται σε περίσσεια στα παιδιά με ASD.

## 9.6 Μεγα-δόση Βιταμίνης Β6 και Μαγνησίου

**Λογική Βάση:** Υπάρχουν περισσότερες από 20 έρευνες για τη χορήγηση βιταμίνης Β6 με Μαγνήσιο, περιλαμβανομένων 12 διπλά τυφλών, με placebo ελεγχόμενες έρευνες, καθιστώντας τη μια από τις πιο μελετημένες προτεινόμενες θεραπείες για τον αυτισμό. Σχεδόν όλες αυτές οι έρευνες κατέληξαν ότι το 45 με 50% των παιδιών και ενηλίκων με αυτισμό επωφελήθηκαν από τη συμπληρωματική χορήγηση μεγαδόσης βιταμίνης Β6 με Μαγνήσιο. Αν και δεν έχει σημειωθεί θεραπεία του συνδρόμου από τη χορήγηση Β6 και μαγνησίου, σημαντική βελτίωση έχει καταδειχθεί αναφορικά με τον μεταβολισμό τρυπτοφάνης (Heeley and Roberts, 1966), τη συμπεριφορά (Bonisch 1988), την οπτική επαφή, τη χρήση του λόγου, τις κρίσεις (Rimland 1978) κ.α. Η Β6 απαιτείται για περισσότερες από 100ενζυμικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένης της παραγωγής μείζωνων νευροδιαβιβαστών (όπως, σεροτονίνη, ντοπαμίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ, επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη) και γλουταθειόνης (απαραίτητη για αποτοξίνωση). Η Β6 απαιτείται για ένα μεγάλο αριθμό μεταβολικών οδών που απαιτούν ενζυμική κατάλυση<sup>202</sup>. Το Μαγνήσιο χρησιμοποιείται για την πρόληψη της πιθανότητας υπερδραστηριότητας, που μπορεί να προκύψει από μεμονωμένη χορήγηση της Β6.

Οι περισσότερες από τις έρευνες χρησιμοποίησαν δοσολογίες των περίπου 16-30mg/κίλο σωματικού βάρους (με μέγιστη χορήγηση 1.000mg). Μόνο μια έρευνα χρησιμοποίησε μικρότερη δόση (2,6mg/κίλο), και η οποία αποτελεί μια από τις λίγες έρευνες που δεν κατέδειξε θετικές επιδράσεις. Μια μελέτη της δοσολογίας από τον T. Audhya, αύξησε σταθερά τη δόση της βιταμίνης Β6 από 2 σε 10mg/κίλο. Η έρευνα κατέδειξε ότι χρειάζονται τουλάχιστον 6mg/κίλο για να αρχίσουν να εμφανίζονται θετικές επιδράσεις, και 12mg/κίλο ήταν αρκετά για τα περισσότερα παιδιά ώστε να εμφανιστούν θετικές επιδράσεις.

Ο λόγος ωστόσο για τον οποίο πολλά παιδιά και ενήλικες επωφελούνται από μια mega-δόση B6 παραμένει αδιευκρίνιστος. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι πολλά παιδιά και ενήλικες παρουσιάζουν ταυτόχρονα: (α) μια μειωμένη ικανότητα να μετατρέψουν τη βιταμίνη B6 στην ενεργή της μορφή και (β) ελαττωματικά ένζυμα για την παραγωγή σημαντικών νευροδιαβιβαστών που απαιτούν μια ασυνήθιστα υψηλή ποσότητα της ενεργούς μορφής της βιταμίνης B6.

**Θεραπεία:** Βασιζόμενος σε ανασκόπηση της σχετικής ερευνητικής βιβλιογραφίας, ο Dr Bernard Rimland συνέστησε μια δόση 16mg/κίλο βιταμίνης B6 (με μέγιστη δόση τα 1000mg) και τη μισή από αυτήν την ποσότητα μαγνησίου. Ωστόσο, τόνισε ότι θα η δόση ενδέχεται να πρέπει να τροποποιηθεί για κάποια άτομα με αυτισμό<sup>38</sup>.

**Έλεγχος:** Δεν υπάρχει ακόμη κάποια εργαστηριακή εξέταση καθορισμού των ατόμων που θα επωφεληθούν από μια megadόση B6, όμως μετρήσεις χαμηλών επιπέδων νευροδιαβιβαστών μπορεί να αποτελούν πιθανό πειστήριο. Ο καλύτερος έλεγχος είναι μια 2μηνη δοκιμή, με σταδιακή αύξηση της δόσης από 2mg βιταμίνης B6/κίλο σωματικού βάρους σε 16mg/κίλο σωματικού βάρους, και τη μισή από αυτήν την ποσότητα μαγνήσιο.

**Ασφάλεια Παρέμβασης:** Υψηλή δόση συμπληρώματος βιταμίνης B6 σε παιδιά και ενήλικες με αυτισμό φαίνεται να είναι ασφαλής. Μια έρευνα του Audhya συνέκρινε την εξάμηνη παρέμβαση με megadόση B6 δυο διαφορετικών μορφών της- PLP (pyridoxal-5'-phosphate, P5P) και υδροχλωρική πυριδοξίνη (HCL πυριδοξίνη)- σε 184 παιδιά με αυτισμό, και παρατήρησε ανεπιθύμητες παρενέργειες (επιδείνωση συμπεριφορών) στο 10% των παιδιών που λάμβαναν PLP (το μισό δείγμα) έναντι καμιάς περίπτωσης παρενεργειών στα παιδιά που λάμβαναν HCL πυριδοξίνη. Μολοταύτα, κάποια παιδιά αντιδρούν καλύτερα στην PLP. Έτσι, συστήνεται η έναρξη με δόση HCL πυριδοξίνη, και ακολούθως η αξιολόγηση της πιθανότητας προσθήκης λίγης PLP (5-25mg) για να ελεγχθεί πρόκληση περαιτέρω βελτίωση. Τέλος, υπάρχει μια μικρή πιθανότητα υψηλή δόση B6 να προκαλέσει παροδική περιφερική νευροπάθεια (απώλεια αίσθησης δακτύλων χεριού και ποδιού), αλλά κάτι τέτοιο είναι εξαιρετικά σπάνιο και η διακοπή της χορήγησης γενικά καταλήγει σε πλήρη ανάκαμψη.

## 9.7 Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα

**Λογική Βάση:** Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα είναι ουσιώδους σημασίας θρεπτικά συστατικά για τους ανθρώπους. Υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη κάθε κυττάρου, ενώ συνθέτουν το 20% περίπου του εγκεφάλου των βρεφών. Το μητρικό γάλα είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε απαραίτητα λιπαρά οξέα, αλλά οι περισσότερες βρεφικές φόρμουλες στερούνται αυτών των σημαντικότερων για την εγκεφαλική ανάπτυξη θρεπτικών συστατικών.

Οι δύο γενικές κατηγορίες απαραίτητων λιπαρών οξέων είναι τα ωμέγα-3 και τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. Τα ωμέγα-3 έχουν σχετικά μικρό χρόνο διάρκειας, έτσι η επεξεργασία των τροφίμων του εμπορίου συχνά υδρογονώνει ή υδρογονώνει μερικώς αυτά τα λιπαρά οξέα προκειμένου να επιμηκύνει τη διάρκεια τους, με ταυτόχρονη όμως εξάλειψη της θρεπτικής τους αξίας. Για το λόγο αυτό, πάνω από το 80% του πληθυσμού των ΗΠΑ έχει χαμηλά επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα διατροφικά προβλήματα)<sup>38</sup>.

Χαμηλά επίπεδα απαραίτητων λιπαρών οξέων σχετίζονται με μια ευρεία γκάμα ψυχολογικών διαταραχών, περιλαμβανομένων των: κατάθλιψη, κατάθλιψη λοχίας, διπολικό (μανία / κατάθλιψη) και σύνδρομο Rett (ομοιάζει στον αυτισμό). Δύο δημοσιευμένες έρευνες υπέδειξαν ότι παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Vancassel et al. 2001, Bell et al. 2002)<sup>38</sup>.

**Συστάσεις Θεραπείας:** Μια από τις καλύτερες πηγές των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων αποτελούν τα ψάρια, τα οποία και εξασφαλίζουν μέσω του πλαγκτόν και των φυκιών της θάλασσας. Δυστυχώς, πολλά ψάρια περιέχουν υψηλές ποσότητες υδραργύρου και άλλων τοξινών, ιδίως τα μεγάλα σαρκοφάγα (ξιφίας, τόνος). Τα μικρά ψάρια, όπως ο σολομός και οι γαρίδες, τείνουν να περιέχουν μικρότερες ποσότητες υδραργύρου, αλλά αυτό εξαρτάται από την προέλευση τους. Συνεπώς, είναι γενικά ασφαλέστερο για τα παιδιά να λαμβάνουν απαραίτητα λιπαρά οξέα από ιχθυέλαια, αφού ο λίγος υδράργυρος αποθηκεύεται στο έλαιο. Επειδή τα ιχθυέλαια (και τα ψάρια) χαλούν γρήγορα, είναι σημαντικό να προσλαμβάνεται ένα υψηλής ποιότητας έλαιο που δεν μυρίζει ή έχει γεύση ταγκάδας, ενώ πρέπει να διατηρείται στο ψυγείο ή την κατάψυξη. Το έλαιο του λιναρόσπορου αποτελεί επίσης καλή πηγή ω-3, αλλά η μορφή με την οποία το παρέχει (α-λινολενικό οξύ) πρέπει να μετατραπεί από στο σώμα στην δραστική μορφή (EPA και DHA). Έχουν υπάρξει αναφορές χαμηλής ανταπόκρισης παιδιών με αυτισμό στο έλαιο λιναρόσπορου, οπότε τα ιχθυέλαια αποτελούν την πρώτη επιλογή. Δύο από τα σημαντικότερα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι τα εικοσα-πεντα-εν-οϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) και εικοσιδυα-εξα-εν-οϊκό

οξύ (docosahexaenoic acid, DHA). Το DHA είναι βασικό για την πρόωμη εγκεφαλική ανάπτυξη και το EPA είναι χρήσιμο για ακόλουθη ανάπτυξη.

#### **Συνιστώμενες Δοσολογίες:**

- Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα: 20-60 mg/κιλό (600-1.800 mg για παιδί 30κιλών). Για μικρότερα παιδιά, χρήση συμπληρώματος πλουσιότερου σε DHA, και για μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες χρήση συμπληρώματος πλουσιότερου σε EPA.
- Ωμέγα-6 λιπαρά οξέα: ¼ της πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. Συνεπώς, εάν η πρόσληψη ωμέγα-3 είναι 1.000mg, η πρόσληψη ωμέγα-6 λιπαρών οξέων θα είναι 250mg.

**Έλεγχος:** Τα επίπεδα των απαραίτητων λιπαρών οξέων μπορούν να μετρηθούν στην μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Είναι καλύτερο να μετράται η απόλυτη ποσότητα του κάθε λιπαρού οξέος, παρά απλά το ποσοστό του καθενός.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	<b>% Επιδείνωση</b>	<b>% Καμία Αλλαγή</b>	<b>% Βελτίωση</b>	<b>Αριθμός Αναφορών</b>
<b>Λιπαρά Οξέα</b>	2	42	55	650

**Ασφάλεια Παρέμβασης / Μειονεκτήματα:** Πρόκειται για μια απόλυτα ασφαλή παρέμβαση. Σημαντικό σημείο προσοχής είναι η διατήρηση μιας ισορροπίας μεταξύ των ω-3 και ω-6. Τέλος, προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην πρόσληψη μουρουνέλαιου ως πηγή ω-3 λιπαρών οξέων. Το μουρουνέλαιο (ή το έλαιο από το συκώτι άλλων ψαριών) αποτελεί μια πολύ καλή πηγή ω-3 λιπαρών οξέων, και παράλληλα παρέχει καλές ποσότητες βιταμινών Α και D. Ωστόσο, η πρόσληψη της βιταμίνης Α από άλλα συμπληρώματα θα πρέπει να μην υπερβαίνει σημαντικά τα RDA για εκτεταμένες περιόδους, εφόσον η περίσσεια της βιταμίνης αποθηκεύεται στο συκώτι και μπορεί να επηρεάσει την ηπατική λειτουργία (τα καροτένια συνιστούν προβιταμίνη Α και συνεπώς δεν αποτελούν πρόβλημα).



## 9.8 Άλλα ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά

**Διμεθυλογλυκίνη (DMG):** Πρόκειται για ένα «ορθομόριο» που συναντάται σε μικρές ποσότητες στα τρόφιμα και είναι ένας σημαντικό δότης μεθυλίου με αντιοξειδωτικό χαρακτήρα. Μέχρι σήμερα υπάρχουν μόνο τρεις διαθέσιμες έρευνες για την DMG, εκ των οποίων μόνο η μια επέδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων του αυτισμού. Ωστόσο, οι ARI γονείς πιστεύουν ότι βοηθά την βελτίωση των παιδιών τους<sup>7</sup>.

Τα «ορθομοριακά διατροφικά συμπληρώματα» συνιστούν βιολογικά τρόφιμα από φυσικά συστατικά, με μέγιστη απορρόφηση από το σώμα- ακόμη και σε μεγάλες ποσότητες σε άδειο στομάχι δεν προκαλούν δυσφορία<sup>204</sup>. Ο Rimland προτείνει μια χαμηλή πρόσληψη DMG αρχικά (60mg/μέρα μαζί με το πρωινό), και σταδιακή αύξηση στα 500mg/μέρα. Συνίσταται πρωινή πρόσληψή της ώστε να αποφευχθούν πιθανές επιδράσεις στον ύπνο. Η διμεθυλογλυκίνη συνήθως ξεκινά να εμφανίζει θετικές επιδράσεις μετά από 1-4 εβδομάδες και σε μια μεμονωμένη περίπτωση εμφάνισε δραματική βελτίωση στο πρώτο 24ωρο. Αν και το πιο σύνηθες όφελος αφορά το λόγο, η συμπεριφορά ενδέχεται επίσης να βελτιωθεί. Οι κρίσεις έχει φανεί να βελτιώνονται, και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού το ένα τρίτο των ατόμων με ASD έχει εμφανίσει κρίσεις μέχρι να ενηλικιωθεί. Περιστασιακά κάποια παιδιά με ASD αναμένεται να εμφανίσουν υπερδραστηριότητα· η χορήγηση φολικού και βιταμίνης B12 με τη DMG περιορίζει αυτήν την πιθανότητα.

Η τριμεθυλογλυκίνη (TMG, βεταΐνη) έχει μια πρόσθετη μεθυλομάδα και κάποιοι ειδικοί πιστεύουν ότι θα αποδειχθεί πολύ πιο αποτελεσματική από την DMG στην κλινική πράξη. Ως τώρα πάντως η διμεθυλογλυκίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη<sup>7</sup>.

**Βιοπτερίνη-Νεοπτερίνη:** Η βιοπτερίνη και η πρόδρομη ουσία της νεοπτερίνη, αποτελούν διατροφικά ορθομόρια που απαντώνται φυσιολογικά στα σωματικά υγρά, περιλαμβανομένων των ούρων. Κατά τη διάρκεια περιόδων ανοσοποιητικής ενεργοποίησης (όπως στην περίπτωση αυτοάνοσης ενεργοποίησης) τα επίπεδα τους στα ούρα αυξάνονται. Η βιοπτερίνη, στην αδυνατισμένη μορφή της (R-BH4), συνιστά έναν περιοριστικό παράγοντα για τη βιοσύνθεση ντοπαμίνης, επινεφρίνης και σεροτονίνης. Αυτιστικά παιδιά, ιδίως στην ηλικία των έξι ή μικρότερα, μπορεί να έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα R-BH4 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αφύσικα υψηλή R-BH4 στα ούρα, υποδεικνύοντας αυξημένη απώλεια από το σώμα. Επίσης, το ένζυμο που μετατρέπει την βιοπτερίνη στην βιολογικά ενεργή αδυνατισμένη μορφή της, συναντάται σε χαμηλότερα επίπεδα στα αυτιστικά παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Σε μια πιλοτική μελέτη, 6 αυτιστικά παιδιά από 3 έως 5 ετών δέχθηκαν παρέμβαση με R-BH4 για τρεις μήνες. Όλοι οι γονείς ανέφεραν βελτίωση στη γλώσσα, την οπτική επαφή και την κοινωνικότητα, ενώ τα επίπεδα της R-BH4 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αυξήθηκαν. Η ανάλυση PET έδωσε διφορούμενα ευρήματα και οι ερευνητές πρότειναν περαιτέρω έρευνα για αυτή τη θεραπεία.

## 9.9 Πεπτικά Ένζυμα

**Λογική Βάση:** Το σώμα φυσιολογικά παράγει μια ποικιλία πεπτικών ενζύμων για να διασπάσει τα μεγάλα μόρια της τροφής σε μικρότερα, τα οποία και μπορούν να απορροφηθούν. Διαφορετικά ένζυμα χρειάζονται για διαφορετικούς τύπους πρωτεΐνης, υδατανθράκων και λιπών. Παιδιά με αυτισμό μερικές φορές έχουν χαμηλά επίπεδα συγκεκριμένων ενζύμων, ή λιγότερο δραστικά, ή και τα δύο. Σημειώνεται ότι τα ενζυμικά προβλήματα είναι ιδιαίτερα συχνά σε παιδιά με εντερικά προβλήματα (χρόνια δυσκοιλιότητα ή διάρροια).

Ο αναστολέας διπεπτιδυλοπεπτιδάσης (DPP4), ένα πεπτικό ένζυμο, απενεργοποιείται εύκολα από μικρές ποσότητες τοξινών, περιλαμβανομένου του υδραργύρου και οργανοφωσφορικών (σπρέι μικροβιοκτόνων). Ο DPP4 είναι απαραίτητος για την πέψη πολλών πεπτιδίων που προκύπτουν από την καζεΐνη και από άλλα συστατικά τροφίμων που μπορεί να έχουν δράση παρόμοια των οπιοειδών.

**Συστάσεις Παρέμβασης:** Πρόσληψη ενός πεπτικού ενζύμου με κάθε γεύμα, συνήθως αμέσως πριν την κατανάλωση του γεύματος. Οι πρωτεάσες είναι απαραίτητες για την πρωτεΐνη, οι λιπάσες για τα λίπη και οι δισακχαριδάσες και άλλα ένζυμα για τους υδατάνθρακες.

Η χρήση των πεπτικών ενζύμων συστήνεται σε συνδυασμό με ειδικές δίαιτες, και δε θα πρέπει να αντικαθιστούν τις δίαιτες αυτές. Εάν κάποιο παιδί έχει πρόβλημα πέψης του σίτου ή των γαλακτοκομικών προϊόντων, είναι καλύτερο να τα αποφεύγει και να χρησιμοποιεί πεπτικά ένζυμα προληπτικά έναντι απρόβλεπτων εκθέσεων στα εν λόγω συστατικά.

Μερικές φορές κατά τη διάρκεια θεραπειών αποτοξίνωσης, τοξικά στοιχεία όπως ο υδράργυρος απελευθερώνονται από την απομόνωση μέσα στα κύτταρα και απομακρύνονται μέσω της χολής. Ωστόσο, στο λεπτό έντερο αυτές οι τοξίνες μπορούν να δεσμευθούν σε πεπτικά ένζυμα (όπως οι πεπτιδάσες- DPP4- και οι δισακχαριδάσες) και να τα απενεργοποιήσουν. Υπάρχουν αναφορές

για “έλλειψη στοιχείων που να υποδηλώνουν ανάγκη” για πεπτικά ένζυμα μέχρι την έναρξη αποτοξίνωσης.

**Έλεγχος:** Η ανάλυση κοπράνων (Comprehensive Digestive Stool Analysis) μπορεί να αποκαλύψει εάν κάποιοι τύποι τροφών δεν πέπτονται καλά, υποδεικνύοντας κάποιο πρόβλημα με συγκεκριμένα πεπτικά ένζυμα.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	% Επιδείνωση	% Καμία Αλλαγή	% Βελτίωση	Αριθμός Αναφορών
Πεπτικά Ένζυμα	3	42	56	737

## 9.10 Θεραπείες Εντέρου: Μυκητοκτόνα και Προβιοτικά

**Λογική Βάση:** Το ανθρώπινο έντερο περιέχει ένα μεγάλο αριθμό βακτηρίων (10πλάσια ποσότητα από το σύνολο των βακτηρίων στα κύτταρα ολόκληρου του σώματος). Τα περισσότερα από αυτά είναι ωφέλιμα και βοηθούν την πέψη των τροφών, την ομοιοστάση των υγρών και περιορίζουν την ανάπτυξη των επιβλαβών βακτηρίων και της ζύμης (μικροοργανισμός *Candida Albicans*).

Κάποια παιδιά με αυτισμό φαίνεται να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ωφέλιμων βακτηρίων, και υψηλά επίπεδα βλαβερών βακτηρίων και ζύμης. Τα βλαβερά βακτήρια και η ζύμη παράγουν τοξίνες που μπορούν να βλάψουν σοβαρά τη νοητική λειτουργία και τη συμπεριφορά. Η αλκοόλη αποτελεί μόνο μία από τις τοξίνες που μπορεί να παράγει η ζύμη, και αποτελεί καλό παράδειγμα τοξίνης (παραγόμενης από τη ζύμη) που μπορεί να επηρεάσει σοβαρά τη συμπεριφορά. Φαίνεται ότι ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης αυτών των προβλημάτων είναι ο συνδυασμός μια μυκητοκτόνου διαίτας, αντιμυκητοκτόνων φαρμάκων (στην περίπτωση παρουσίας ζύμης) και προβιοτικών, δηλαδή ωφέλιμων βακτηρίων. Αυτά μπορούν να βοηθήσουν την αποκατάσταση της φυσιολογικής εντερικής λειτουργίας.

**Συστάσεις Θεραπείας:** Η ζύμη τρέφεται από τη γλυκόζη και απλούς υδατάνθρακες, συνεπώς η μείωση ή αποχή από αυτά τα θρεπτικά συστατικά είναι πολύ σημαντική για τη μείωση της. Επίσης, μπορεί να φανεί χρήσιμη η αποφυγή τροφίμων που περιέχουν ζύμη ή προϊόντα ζύμης,

όπως οι χυμοί φρούτων, το ξύδι, τα ζυμωμένα φαγητά (ψωμί, πίτσα, κτλ), το τυρί και τα μανιτάρια (τύπος μύκητα).

**Διάρκεια:** Ο Dr. Sidney Baker συστήνει μια δοκιμή για 5 – 14 μέρες, ακολουθούμενη από μια υψηλή πρόσληψη για να ελεγχθεί το ενδεχόμενο να βοηθά η διατροφή. Σε περίπτωση που φανεί κάτι τέτοιο, συστήνεται μακροπρόθεσμη συνέχιση<sup>38</sup>.

**Μυκητοκτόνα Φάρμακα:** Υπάρχουν αρκετές, συνταγογραφούμενες και μη, μυκητοκτόνες φαρμακευτικές αγωγές, και σε κάποιες περιπτώσεις χρειάζεται να δοκιμαστούν αρκετές μέχρι να βρεθεί κάποια αποτελεσματική για κάποιο συγκεκριμένο γένος ή ζύμη. Το ασφαλέστερο είναι το Nystatin, διότι δεν απορροφάται. Ωστόσο, πολλά είδη ζύμης είναι πλέον ανθεκτικά σε αυτό. Τα Diflucan, Sporanox, Lamisil, και Nizoral αποτελούν εναλλακτικές στις οποίες η ζύμη είναι λιγότερο πιθανό να έχει αναπτύξει ανθεκτικότητα. Ωστόσο, απορροφώνται στο σώμα και έχουν μια πολύ μικρή πιθανότητα να υπερφορτώσουν το συκώτι και συνεπώς τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται συχνά εάν τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται μακροπρόθεσμα.

Μερικές μη συνταγογραφούμενες μυκητοκτόνες θεραπείες περιλαμβάνουν το καπρυλικό οξύ, τη ρίγανη, απόσταγμα των σπόρων λεμονιού, το undecylenic acid, το lapacho (ή pau d'arco ή taheebo ή ipe roxo). Μια ασυνήθιστη θεραπεία είναι αυτή του σακχαρομύκητα *boulardii*, μια μη βλαβερή ζύμη που στοχεύει να εξοντώσει άλλες ζύμες και να προωθήσει την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων, και η οποία σε λίγες εβδομάδες θα εξαφανιστεί με τη διακοπή της χορήγησής της, αφήνοντας ένα υγιές έντερο.

**Διάρκεια:** Ο Dr. Sidney Baker συστήνει μια σειρά αλληπάληλων δοκιμών διάρκειας 2-3 εβδομάδων για κάθε μυκητοκτόνο, σε υψηλές δόσεις, μέχρι την εύρεση του κατάλληλου.

**Αντίδραση die-off (die-off reaction):** Όταν οι ζύμες θανατωθούν, ενδέχεται να απελευθερώσουν όλες τις τοξίνες τους ταυτόχρονα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει μια παροδική αντίδραση die-off που διαρκεί λίγες μέρες και ακολουθείται από μια καλή βελτίωση όταν οι τοξίνες αποβληθούν από το σώμα.

**Προβιοτικά:** Τα προβιοτικά συνιστούν μείγματα ενός ή περισσότερων ωφέλιμων βακτηρίων, τα οποία φυσιολογικά απαντούν στο έντερο. Πολλά προβιοτικά περιέχουν μόνο μερικά δισεκατομμύρια ή λιγότερα CFU's (Colony Forming Units, μονάδα μέτρησης βιώσιμων βακτηρίων, αλλά κάποια ισχυρά προβιοτικά περιέχουν 30-75 δισεκατομμύρια CFU's, ενώ

κάποια συνταγογραφούμενα προβιοτικά περιέχουν πάνω από 500 δισεκατομμύρια CFU's. Τα προϊόντα υψηλότερης περιεκτικότητας είναι πιθανότερο να φτάσουν στο έντερο και να το επανοικήσουν με ωφέλιμα βακτήρια. Εάν προβιοτικά υψηλών δόσεων συνεχίσουν να είναι χρειάζονται, αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη παγκρεατίτιδας ή παρουσία άλλης σοβαρής δυσλειτουργίας.

**Διάρκεια:** Χρήση μιας υψηλής δόσης αρχικά και στη συνέχεια μια χαμηλότερη δόση συντήρησης.

**Έλεγχος:** Μία απλή και πολύ χρήσιμη εξέταση είναι η εξέταση των κοπράνων, εφόσον το ½ αυτών συνίσταται από βακτήρια. Φυσιολογικά τα κόπρανα αναμένεται να έχουν ένα σκούρο καφέ χρώμα και να είναι καλοσχηματισμένα, με 1 έως 3 εκκενώσεις την ημέρα.

**Χρήση Αντιβιοτικών με Μεγάλη Προσοχή:** Ένας κύκλος από του στόματος αντιβιοτικών εξοντώνει πάνω από το 99% των ωφέλιμων εντερικών βακτηρίων, αλλά έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη ζύμη ή σε πολλούς τύπους επιβλαβών βακτηρίων, τα οποία εν συνεχεία αναπτύσσονται λόγω έλλειψης ανταγωνιστικών ωφέλιμων βακτηρίων. Τα από του στόματος αντιβιοτικά συχνά προκαλούν υπερανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων και ζύμης, και ενοχοποιούνται ως η αιτία πολλών εντερικών προβλημάτων στον αυτισμό. Κάποιες έρευνες έχουν δείξει ότι παιδιά με αυτισμό, είχαν στα πρώτα χρόνια της ζωής τους κατά μέσο όρο πολύ υψηλότερη χρήση από του στόματος αντιβιοτικών συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό παιδιών.

**Εργαστηριακός Έλεγχος:** Η ανάλυση κοπράνων (Comprehensive Digestive Stool Analysis) θα αποκαλύψει τον αριθμό κάποιων τύπων φυσιολογικών και μη βακτηρίων και ζύμης. Μια ανάλυση ευαισθησίας μπορεί να υποδείξει ποια μυκητοκτόνα είναι πιο πιθανό να είναι ωφέλιμα, αλλά συχνά μια σειρά δοκιμών διαφορετικών μυκητοκτόνων αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση. Ο έλεγχος ουρικού οργανικού οξέος μπορεί να γίνει για να ελέγξει την πιθανότητα ανώμαλα υψηλών επιπέδων μεταβολιτών ζύμης, μολονότι η αξιοπιστία της εξέτασης αυτής είναι κάπως ασαφής.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών (τα αντιβιοτικά δε συνιστώνται)

	% Επιδείνωση	% Καμία Αλλαγή	% Βελτίωση	Αριθμός Αναφορών
<b>Μυκητοκτόνα<sup>c</sup>: Diflucan</b>	5	41	55	330
<b>Μυκητοκτόνα<sup>c</sup>: Nystatin</b>	5	46	49	986
<b>Antibiotics</b>	31	57	12	1.799

## 9.11 Αμινοξέα

**Λογική Βάση:** Οι πρωτεΐνες προκύπτουν από μακριές αλυσίδες μεμονωμένων αμινοξέων. Όταν μια πρωτεΐνη πέπτεται φυσιολογικά, τα πεπτικά ένζυμα διασπούν αυτές τις μακριές αλυσίδες σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα, τα οποία και μπορούν να απορροφηθούν. Αυτά τα αμινοξέα στη συνέχεια μπορούν να επανασυνδυαστούν και να δώσουν μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών με σημαντικούς ρόλους, όπως νευροδιαβιβαστές, ορμόνες, ένζυμα, αντισώματα, ανοσογλοβουλίνες, γλουταθιόνη και πολλά άλλα συστατικά. Τα αμινοξέα ως εκ τούτου συνιστούν ζωτικούς λίθους για τη ζωή.

Μερικά παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλή ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών και κάποια έχουν πεπτικές διαταραχές που περιορίζουν την ικανότητά τους να διασπάσουν την πρωτεΐνη σε αμινοξέα. Και τα δύο αυτά προβλήματα μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια αμινοξέων.

### Παρέμβαση:

1. Εξασφάλιση επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης μέσω της διατροφής (0,8-1gr Pro/ kg σωματικού βάρους).
2. Αξιολόγηση πιθανότητας χορήγησης πεπτικών ενζύμων για πιο ολοκληρωμένη πέψη των πρωτεϊνών
3. Χορήγηση αμινοξέων, ώστε να εξασφαλιστεί επάρκεια των δομικών μονάδων που συνθέτουν τις πρωτεΐνες του σώματος (και συνεπώς εξασφάλιση φυσιολογικής λειτουργίας πολλών συστημάτων του οργανισμού).

**Έλεγχος:** Ο έλεγχος των αμινοξέων μπορεί να γίνει είτε μέσω δείγματος αίματος (10ωρη νηστεία) είτε μέσω δείγματος ούρων (καλύτερα 24ώρου). Το πλάσμα νηστείας αποκαλύπτει τα κυκλοφορούντα επίπεδα αμινοξέων, τα οποία σχετίζονται περισσότερο με το μεταβολισμό και λιγότερο με την διαίτα / πέψη. Η ανάλυση των αμινοξέων στα ούρα 24ώρου δείχνει τι βρίσκεται σε περίσσεια ή δεν είναι χρησιμοποιήσιμο και τι είναι σε έλλειψη, εάν φυσικά η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ούρων θα πρέπει να μεταφραστούν προσεκτικά, αφού υψηλά επίπεδα στα ούρα μπορεί να υποδεικνύουν υπερβολική έκκριση που καταλήγει σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα.

Επιπλέον ίσως είναι χρήσιμη η μέτρηση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στα αιμοπετάλια, εφόσον χαμηλά επίπεδα νευροδιαβιβαστών μπορούν να αντιμετωπιστούν με συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων, επιτρέποντας στο σώμα να συνθέσει μόνο του τους νευροδιαβιβαστές του.

**Καρνιτίνη:** Η καρνιτίνη αποτελεί ένα αμινοξύ απαραίτητο για την παραγωγή ενέργειας. Αν και παράγεται από το σώμα, ενδέχεται να χρειαστεί συμπληρωματική χορήγηση. Το Valproate παραδείγματος χάριν, φάρμακο συνταγογραφούμενο για την αντιμετώπιση των κρίσεων, είναι γνωστό ότι μειώνει την καρνιτίνη.

## 9.12 Μελατονίνη

**Λογική Βάση:** Πολλά παιδιά και ενήλικες με αυτισμό έχουν προβλήματα ύπνου, περιλαμβανομένου του νυχτερινού ή πολύ πρωινού ξυπνήματος. Αυτά τα προβλήματα ύπνου ενδεχόμενα έχουν μια ισχυρή σύνδεση με εντερικά προβλήματα και αναφέρεται ότι η θεραπεία του εντέρου φαίνεται να μειώνει πολλά από αυτά. Ωστόσο εάν αυτά συνεχιστούν, η συμπληρωματική χορήγηση μελατονίνης μπορεί να βοηθήσει. Η μελατονίνη συνιστά ορμόνη που φυσιολογικά παράγει το σώμα τις νυχτερινές ώρες για να ρυθμίσει τον ύπνο. Συνθέτεται από τον νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη, και συνεπώς χαμηλά επίπεδα μελατονίνης μπορούν να προκαλέσουν χαμηλά επίπεδα μελατονίνης. Στο εμπόριο κυκλοφορεί ως συμπλήρωμα διατροφής.

**Έλεγχος:** Ο καλύτερος τρόπος ελέγχου είναι απλά μια δοκιμή της μελατονίνης εάν ένα άτομο έχει συνεχιζόμενα προβλήματα με τον ύπνο, όχι οφειλόμενα σε άλλες αιτίες (βλ παρακάτω).

**Παρέμβαση:** Η παραγωγή μελατονίνης παράγεται σημαντικά από το φως- ακόμη και το φως του φεγγαριού μπορεί να μειώσει αισθητά την παραγωγή της. Συνεπώς, αρχικά συνίσταται αποκλεισμός όλων των φωτεινών πηγών.

Στις περιπτώσεις προβλημάτων υπνηλίας, αρχικά συνίσταται η δοκιμή μιας συμπεριφορικής προσέγγισης μιας μεθοδικής “νυχτερινής ρουτίνας”, όπως ντους, πλύσιμο δοντιών, παραμύθι κτλ. σε προγραμματισμένο χρόνο. Επιπλέον, συνίσταται η αποχή από καφεΐνη και η μείωση της πρόσληψης γλυκόζης τις νυχτερινές ώρες.

Εάν τα προβλήματα ύπνου εμμένουν, συνίσταται η έναρξη χορήγησης 1mg μελατονίνης (0,5mg για παιδιά) και η σταδιακή αύξηση στα 2-5mg εάν κριθεί απαραίτητο (1-2mg για παιδιά). Εάν προκύψουν ξυπνήματα κατά τη διάρκεια της νύχτας συνίσταται διακεκομμένη χορήγηση αντί αύξηση της δόσης.

**Ασφάλεια Παρέμβασης:** Η μελατονίνη φαίνεται να είναι εξαιρετικά ασφαλής και υψηλές δόσεις σε ζώα δεν προκαλούν τοξικότητα. Σε μια έρευνα 1.400 γυναίκες λάμβαναν 75mg/μέρα για τέσσερα χρόνια χωρίς εμφάνιση παρενεργειών. Στην πραγματικότητα, δοκιμές σε ζώα υποδεικνύουν ότι μακροπρόθεσμη πρόσληψη μελατονίνης μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια ζωής κατά 20%, πολύ πιθανά λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής της δράσης.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάση της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	% Επιδείνωση	% Καμία Αλλαγή	% Βελτίωση	Αριθμός Αναφορών
Μελατονίνη	8	30	61	573

### 9.13 Θυρεοειδικά Συμπληρώματα

**Λογική Βάση:** Το 5-10% του γενικού πληθυσμού έχει μια διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου που απαιτεί συμπληρωματική χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό το ποσοστό ενδέχεται να είναι υψηλότερο στον αυτισμό. Η μειωμένη θυρεοειδική λειτουργία εξαιτίας έλλειψης ιωδίου αποτελεί τη βασική αιτία νοητικής καθυστέρησης- καταλήγοντας σε πάνω από 80 εκατομμύρια περιπτώσεις νοητικής καθυστέρησης<sup>38</sup>. Ωστόσο, η χαμηλή θυρεοειδική λειτουργία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα και άλλων παραγόντων.



**Έλεγχος:** Μια απλή αρχική αποτίμηση μπορεί να γίνει μετρώντας τη θερμοκρασία του σώματος πριν το ξύπνημα. Μια χαμηλή θερμοκρασία σώματος αποτελεί καλή ένδειξη πολύ χαμηλής θυρεοειδικής λειτουργίας. Συνολικά χαμηλά επίπεδα ενεργειακών απαιτήσεων μπορούν να αποτελούν επίσης μια πιθανή ένδειξη, αλλά μπορεί να οφείλονται και σε άλλους παράγοντες. Επίσης μπορεί να γίνει μια σχετική εξέταση αίματος, αλλά τα φυσιολογικά όρια κάποιων εργαστηρίων ενδέχεται να είναι πολύ πλατιά και θα πρέπει να γίνει προσεκτική μετάφραση των αποτελεσμάτων.

**Παρέμβαση:** Εάν τα επίπεδα ιωδίου είναι χαμηλά, η συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου μπορεί να αποτελεί την αρχική παρέμβαση. Εάν με τον τρόπο αυτό δεν ομαλοποιηθούν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, υπάρχει η επιλογή της χορήγησης θυρεοειδικών συμπληρωμάτων. Συστήνεται η χορήγηση φυσικών θυρεοειδικών συμπληρωμάτων προερχόμενων από ζώα, ενώ δε συστήνονται τα συνθετικά συμπληρώματα, μιας και δεν είναι ολοκληρωμένα.

**Διάρκεια:** Συνήθως η συμπληρωματική χορήγηση χρειάζεται να διαρκέσει για 1-2μήνες προκειμένου να παρατηρηθεί μια αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων και της θερμοκρασίας σώματος. Τα συμπληρώματα ενδέχεται να κριθούν απαραίτητα για μεγάλο χρονικό διάστημα εάν το πρόβλημα με την ανάπτυξη του θυρεοειδούς δεν επιλυθεί.

**Ασφάλεια Παρέμβασης / Μειονεκτήματα:** Υψηλή ποσότητα θυρεοειδικής ορμόνης μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους και άλλα προβλήματα, συνεπώς τα επίπεδα των χορηγούμενων θυρεοειδικών ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

## 9.14 Σούλφωση

**Λογική Βάση:** Τα άλατα θειικού οξέος χρησιμοποιούνται για πολλές λειτουργίες του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της αποτοξίνωσης, της διατήρησης της εσωτερικής επένδυσης του εντερικού επιθηλίου και την παραγωγή ορμονών. Κάποια παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλά επίπεδα θειικών στο σώμα τους εξαιτίας μιας ποικιλίας παραγόντων περιλαμβανομένης της φτωχής απορρόφησης στο έντερο, της αυξημένης απώλειας στα ούρα, της φτωχής ανακύκλωσης θειικών από τα νεφρά, ή οξειδωτικού στρες και φλεγμονής που μπορούν να αναστείλουν τη δράση της διοξυγενάσης της κυστεΐνης, η οποία και ρυθμίζει τη ροή της κυστεΐνης προς θειικά.

**Έλεγχος:** Οι εξετάσεις αίματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο των επιπέδων των ελεύθερων και ολικών θεικών του πλάσματος, και αυτή αποτελεί πιθανά την πιο αξιόπιστη μέθοδο. Η κυστεΐνη πλάσματος μπορεί επίσης να δώσει σχετικές πληροφορίες. Ενώ οι εξετάσεις ούρων για ελεύθερα και ολικά θειικά ενδεχομένως φανούν χρήσιμες για τον έλεγχο υπέρμετρης απώλειας θεικών. Ωστόσο, αυτός αποτελεί μόνο έναν από αρκετούς πιθανούς λόγους χαμηλών θεικών στο σώμα και δε θα πρέπει να αποτελεί τη μόνη εξέταση προκείμενου να αξιολογηθεί η κατάσταση θεικών.

Εναλλακτικά, εφόσον τα ιαματικά λουτρά καθαρτικών αλάτων είναι πολύ ασφαλή θα μπορούσαν να δοκιμαστούν για αρκετές εβδομάδες και ακολούθως να ελεγχθεί πιθανή βελτίωση στη συμπεριφορά και τη λειτουργικότητα.

**Παρέμβαση:** Ο Taran Audhya αξιολόγησε πολλές διαφορετικές μεθόδους για την αύξηση των επιπέδων θεικών αλάτων σε αυτιστικά παιδιά με χαμηλά επίπεδα θεικών. Οι δύο πιο αποτελεσματικές μέθοδοι από όσες εκτιμήθηκαν ήταν η από του στόματος λήψη MSM (μεθυλοσουλφονυλο-μεθάνιο) και τα ιαματικά λουτρά Καθαρτικών Αλάτων (θεικό μαγνήσιο). Το MSM είναι οργανικό θείο υψηλής βιοδιαθεσιμότητας, το οποίο έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αποτοξινωτικές ιδιότητες. Η δόση που υποστηρίχθηκε ήταν 500-2.000mg ανάλογα με το ύψος και τα επίπεδα θεικών αλάτων. Για τα ιαματικά λουτρά η σύσταση που προέκυψε είναι 2κούπες Καθαρτικών Αλάτων σε ζεστό ή καυτό νερό και παραμονή σε αυτά για 20 λεπτά, 2-3φορές/εβδομάδα. Για μερικά παιδιά το MSM δεν ήταν ανεκτό, ενώ τα ιαματικά λουτρά είναι γενικά καλά ανεκτά (T. Audhya, Role of Sulfation, presentation at Autism/Asperger's Conference in Anaheim, CA, February 2007)<sup>38</sup>.

Πολλές ανέκδοτες αναφορές γονέων και γιατρών θεωρούν ότι τα ιαματικά λουτρά με άλατα αποδείχθηκαν ωφέλιμα για τα παιδιά τους, ενώ η χρήση του MSM είναι πολύ πιο περιορισμένη σε αυτιστικά παιδιά. Σίγουρα απαιτείται περαιτέρω έρευνα και για τις δύο παρεμβάσεις.

## 9.15 Παρέμβαση με Γλουταθειόνη

**Λογική Βάση:** Πολλά παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα δραστικής γλουταθειόνης, η οποία και απαιτείται για την προστασία του σώματος από πολλές τοξίνες, συμπεριλαμβανομένων των τοξικών μετάλλων.

**Παρέμβαση:** Υπάρχουν πολλοί τρόποι αύξησης των επιπέδων ενεργούς γλουταθειόνης. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι:

1. Από του στόματος γλουταθειόνη: Μόνο το 10% της γλουταθειόνης που προσλαμβάνεται από του στόματος απορροφάται. Συνεπώς η μέθοδος αυτή δεν είναι τόσο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων του σώματος, αλλά ενδέχεται να βελτιώσει τα επίπεδα στο έντερο.
2. Ενδοφλέβια γλουταθειόνη: Η ενδοφλέβια χορήγηση γλουταθειόνης είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική αλλά προσωρινή μέθοδος. Επίσης, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη η τακτική χορήγηση στο παιδί.
3. Βιταμίνη C: 500mg ασκορβικού οξέος βρέθηκε ότι αύξησε τα επίπεδα γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων στο 50% φοιτητών (Johnston et al. 1993).
4. Τριμεθυλογλυκίνη (TMG)/ Φολινικό Οξύ (FA)/ Βιταμίνη B12: Μια έρευνα των James et al. (2006) βρήκε ότι 800mg FA και 1.000mg TMG βελτίωσαν σε κάποιο βαθμό τα επίπεδα γλουταθειόνης πλάσματος σε αυτιστικά παιδιά. Με επιπρόσθετη υποδερμική χορήγηση μεθυλοκοβαλαμίνης (μέθυλο-βιταμίνη B12) κατέληξε σε κανονικοποίηση των επιπέδων γλουταθειόνης πλάσματος.
5. DMSA (σχηματισμός δακτυλιδιού μεταλλικών ιόντων): Τοξικά μέταλλα όπως ο υδράργυρος μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ικανότητα του οργανισμού να παράγει γλουταθειόνη. Συνεπώς, η απομάκρυνση αυτών των μετάλλων με σχηματισμό δακτυλιδιού μεταλλικών ιόντων φαίνεται να βοηθά σημαντικά την παραγωγή γλουταθειόνης.

## **9.16 Σχηματισμός δακτυλιδιού μεταλλικών ιόντων: Απομάκρυνση Τοξικών Μετάλλων**

**Λογική Βάση:** Πολλά παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλή ποσότητα ενεργούς γλουταθειόνης και μεγαλύτερο κλάσμα της οξειδωμένης γλουταθειόνης, η οποία αποτελεί ανενεργή μορφή της. Η γλουταθειόνη συνιστά την πρωταρχική άμυνα του οργανισμού απέναντι στον υδράργυρο, τα τοξικά μέταλλα και πολλά τοξικά χημικά. Συμπερασματικά, χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης καταλήγουν σε αυξημένο φορτίο τοξινών στο σώμα. Επιπλέον, πολλά παιδιά με αυτισμό είχαν κατά την βρεφική ηλικία αυξημένη χρήση από του στόματος αντιβιοτικών, κάτι που οδηγεί σε τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας και ως εκ τούτου μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αποβάλει τον υδράργυρο. Η ομαλοποίηση των επιπέδων της γλουταθειόνης, η αποκατάσταση

της εντερικής χλωρίδας και η απομάκρυνση των τοξικών μετάλλων αναφέρεται ότι συχνά καταλήγει σε περιορισμό των συμπτωμάτων του αυτισμού.

**Προετοιμασία για την Παρέμβαση:** Πριν την έναρξη της παρέμβασης, είναι σημαντικό να προετοιμαστεί κατάλληλα ο οργανισμός. Αυτό περιλαμβάνει:

1. Μείωση της έκθεσης σε τοξίνες (οργανικά τρόφιμα, αποφυγή μικροβιοκτόνων, ανατροπή όσμωσης νερού, κτλ)
2. Η πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων να ακολουθεί τις συνιστώμενες ποσότητες (RDA), ώστε να βελτιωθούν τα επίπεδα αυτών στον οργανισμό (βλ ενότητα 15.4).
3. Βελτίωση των επιπέδων γλουταθειόνης (βλ ενότητα 15.13).
4. Αντιμετώπιση της εντερικής δυσβίωσης (βλ ενότητα 15.8).

**Έλεγχος:** Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι ελέγχου για τοξικότητα από βαρέα μέταλλα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται:

- Πορφυρίνες ούρων: Αυτή η εξέταση ελέγχει για ανώμαλα επίπεδα πορφυρίνων στα ούρα, όπου διαφορετικά επίπεδα πορφυρίνων φαίνεται να σχετίζονται με επιβάρυνση του οργανισμού με υδράργυρο, μόλυβδο, ή άλλα τοξικά μέταλλα.
- Δοκιμαστική Δόση: Χορήγηση μιας δοκιμαστικής ποσότητας DMSA ή DMPS και μέτρηση των επιπέδων τοξικών μετάλλων στα ούρα πριν και μετά από αυτήν. Μια μεγάλη αύξηση υποδηλώνει ότι τα μέταλλα είναι παρόντα, και ότι η φαρμακευτική αγωγή είναι χρήσιμη στην απομάκρυνσή τους.

Η εξέταση μαλλιών, αίματος και απρόκλητων ούρων υποδεικνύει μόνο πρόσφατη έκθεση σε τοξικά μέταλλα, και δεν είναι χρήσιμη για τον καθορισμό παρελθοντικής έκθεσης. Τα παιδιά ενδέχεται να παρουσιάζουν ένα υψηλό φορτίο στο σώμα άλλα χαμηλά επίπεδα στα παροντικά μαλλιά, το αίμα ή τα ούρα.

**Παρέμβαση:** Οι θεραπείες σχηματισμού δακτυλιδιού μεταλλικών ιόντων που συστήνονται από το πρόγραμμα DAN! Περιλαμβάνουν τις DMSA, DMPS και TTFD<sup>38</sup>.

- **DMSA (διμερκαπτο-ηλεκτρικό οξύ):** Η από του στόματος χορήγηση DMSA είναι εγκεκριμένη από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία δηλητηρίασης από μόλυβδο σε παιδιά. Επίσης κάποια από τα προκτικά υπόθετα που περιέχουν DMSA φαίνεται να αυξάνουν την απέκκριση τοξικών μετάλλων,

ενώ οι μορφές διαδερμικής εγχύσεως δεν αυξάνουν μετρήσιμα την απέκκριση τοξικών μετάλλων.

**Ασφάλεια παρέμβασης:** Το DMSA επηρεάζει μόνο ελαφρά την απέκκριση των περισσότερων απαραίτητων μετάλλων, οπότε ένα απλό συμπλήρωμα μετάλλων μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την απώλεια. Η πρώτη δόση DMSA απομακρύνει μια σημαντική ποσότητα καλίου (ισοδύναμη με το περιεχόμενο κάλιο σε μια μπανάνα). Μια με δύο μερίδες φρέσκου φρούτου ή λαχανικών αρκούν για να αναπληρωθεί αυτή η ποσότητα. Το DMSA αυξάνει σημαντικά και την απέκκριση κυστεΐνης, και συνεπώς θα πρέπει να χορηγηθεί συμπλήρωμα είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Τέλος, το DMSA ενέχει μια μικρή πιθανότητα αύξησης των ηπατικών ενζύμων ή μείωσης του αριθμού ερυθροκυττάρων. Επιβάλλεται λοιπόν ο έλεγχος αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

➤ **DMPS (2,3-Διμερκαπτο-1-προπανοσουλφονικό οξύ):** Το DMPS δεν είναι εγκεκριμένο από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), ένα γιατρός μπορεί νόμιμα να το συμπεριλάβει για ενδοφλέβια, από του στόματος ή πρωκτική χρήση, οι οποίες και αυξάνουν την απέκκριση τοξικών μετάλλων. Η έγχυση διαδερματικά δε φαίνεται να αυξάνει την απέκκριση τους.

**Ασφάλεια Παρέμβασης:** Το DMSA επηρεάζει μόνο ελαφρά την απέκκριση των περισσότερων απαραίτητων μετάλλων, οπότε ένα απλό συμπλήρωμα μετάλλων μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την απώλεια. Είναι άγνωστο εάν προκαλεί απώλεια καλίου.

Το DMPS ενέχει μια μικρή πιθανότητα αύξησης των ηπατικών ενζύμων ή μείωσης του αριθμού ερυθροκυττάρων. Επιβάλλεται λοιπόν ο έλεγχος αυτών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

➤ **TTFD (thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide):** Μια μικρή πιλοτική μελέτη για το TTFD κατέληξε σε μια αύξηση της απέκκρισης αρσενικού και πιθανά άλλων μετάλλων και επίσης σε σημαντική μείωση των αυτιστικών συμπτωμάτων. Η διαδερμική έγχυση ενδέχεται επίσης να καταλήγει σε τέτοια αποτελέσματα, αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

**Ασφάλεια Παρέμβασης:** Το TTFD φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ασφαλές, με έρευνες σε ζώα να μην καταλήγουν σε στοιχεία για τοξικότητα σε υψηλές δόσεις.

**Έρευνα:** Ινστιτούτου Έρευνας για τον Αυτισμό, ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βάσει της αξιολόγησης γονέων αυτιστικών παιδιών

	<b>% Επιδείνωση</b>	<b>% Καμία Αλλαγή</b>	<b>% Βελτίωση</b>	<b>Αριθμός Αναφορών</b>
<b>Σχηματισμός Δακτυλιδιού Μεταλλικών Ιόντων</b>	2	22	76	324

**Σημείωση:** Ο φυσικός σχηματισμός δακτυλιδιού μεταλλικού ιόντος με χρήση λασπόλουτρων ή διατροφικών συμπληρωμάτων φυτικών ινών και η αύξηση του με αντιοξειδωτικά δεν έχουν εκτιμηθεί.

## 10 Συνταγές

Οι συνταγές που παρουσιάζονται παρακάτω προέρχονται από τα βιβλία της Lisa Lewis, *Special Diets for Special Kids I* και *II*<sup>75</sup>. Ακολουθούν τις συστάσεις διαφόρων διατροφικών παρεμβάσεων προσπαθώντας ταυτόχρονα να εξασφαλίσουν πηγή παροχής σημαντικών θρεπτικών συστατικών, τα οποία έχουν τον κίνδυνο να παρουσιάσουν ελλείψεις λόγω του περιοριστικού χαρακτήρα αρκετών παρεμβάσεων.

### 10.1 Συνταγές Ζύμης και Ψωμιού

Η ελεύθερη γλουτένης, η ελεύθερη καζεΐνης, καθώς και η ελεύθερη ζύμης, δίαιτα, και ο αποκλεισμός κάποιων προσθέτων που συναντώνται στα τρόφιμα, καθιστούν τα περισσότερα από τα αρτοσκευάσματα του εμπορίου απαγορευτικά για κάποιο αυτιστικό άτομο που ακολουθεί μια τέτοιου είδους διατροφική παρέμβαση. Έχουν, ωστόσο, αναπτυχθεί ποικίλες συνταγές που είναι σύμφωνες με αυτές τις παρεμβάσεις και ταυτόχρονα είναι θρεπτικές και γευστικές.

Στις συνταγές που ακολουθούν όπου γίνεται αναφορά για άλευρο ελεύθερο γλουτένης (GF άλευρο), εννοείται το Βασικό Μείγμα GF Αλεύρων της Hagman. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί συνδυασμοί αλεύρων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με διαφορετική όμως ποσότητα προστιθέμενων υγρών αφού δεν έχουν όλα τα άλευρα την ίδια απορροφητικότητα). Όπου αναφέρεται ο όρος “υποκατάστατο γάλατος” εννοείται υγρό υποκατάστατο, ενώ όταν απαιτείται υποκατάστατο σε σκόνη μπορεί να αναφέρεται ως “ξηρό υποκατάστατο γάλατος”. Σαν ξηρό υποκατάστατο γάλατος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σκόνη σόγιας. Όπου αναφέρεται το «σιρόπι σφενταμιού», εννοείται παρθένο σιρόπι και όχι το σιρόπι από καλαμπόκι και αρωματικές πρώτες ύλες που πωλούνται στο εμπόριο. Εναλλακτικά μπορεί να παρασκευασθεί σιρόπι με προσθήκη λίγων σταγόνων δυνατού GF σφεντάμου σε 100% παρθένα γλυκερίνη λαχανικού, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ελαφρά γλυκά φαγητά σε δίαιτα ελεύθερη ζύμης.

#### **Το Βασικό Μείγμα GF Αλεύρων της Hagman**

Αυτό είναι το πρωτότυπο μείγμα αλεύρων της Hagman. Είναι λίγο κοκκώδες, ωστόσο αποτελεί καλό αντικαταστάτη της βάσης αλεύρου.

- 2 μέρη ρυζάλευρο (λευκό ή μαύρο)
- 1 μέρος άμυλο πατάτας

- 1 μέρος αλεύρι ταπιόκας

### **Το Μείγμα Φασολιού των Τεσσάρων Αλεύρων της Hagman**

Αυτή η συνταγή περιέχεται στο βιβλίο της Hagman, “Οι Ελεύθεροι Γλουτένης Καλοφαγάδες Ψήνουν Ψωμί”. Είναι ιδιαίτερα γευστικό μείγμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τις περισσότερες συνταγές με αλεύρι σίτου (με ισοδυναμία 1:1). Εάν απαιτείται η αποφυγή του καλαμποκιού, το άμυλο καλαμποκιού μπορεί να αντικατασταθεί από μαραντάμυλο.

- 1 μέρος άλευρο garfava bean (συνδυασμός κουκιών και ρεβιθιών)
- 1 μέρος άλευρο sorghum (ζαχαρόχορτο)
- 1 μέρος άμυλο καλαμποκιού
- 1 μέρος άλευρο ταπιόκας

### **Το Ελαφρύ Μείγμα Ρυζάλευρου της Hagman**

Αυτό το μείγμα είναι νόστιμο και έχει πολλές εφαρμογές. Είναι πιο ελαφρύ από το βασικό μείγμα ρυζάλευρου της Hagman, ενώ επειδή δεν περιέχει φασόλια το πρωτεϊνικό του περιεχόμενο είναι μικρότερο από το μείγμα φασολιού των τεσσάρων αλεύρων. Ωστόσο, είναι δυσκολότερο να προσαρμοστούν οι συνταγές για σιτάλευρο σε αυτό το μείγμα (σε αυτή την περίπτωση είναι προτιμότερο το μείγμα φασολιού). Επειδή είναι ένα πιο ελαφρύ αλεύρι, είναι καλύτερο για κέικ παρά για ψωμί. Στην περίπτωση που απαιτείται η αποφυγή του καλαμποκιού, το άμυλο καλαμποκιού μπορεί να αντικατασταθεί από μαραντάμυλο.

- 1 μέρος ρυζάλευρο
- 1 μέρος άλευρο ταπιόκας
- 1 μέρος άμυλο καλαμποκιού
- Άλευρο πατάτας (όχι άμυλο)- 1κ.γλυκού για κάθε κούπα του μείγματος αλεύρων



## **Γρήγορο Μείγμα για Ψήσιμο**

Πρόκειται για ένα μείγμα που χρησιμοποιείται με επιτυχία για την προσαρμογή συνταγών που περιέχουν γλουτένη. Είναι κατάλληλο για την παρασκευή μπισκότων, τηγανίτας, πιτών και γλυκών. Εάν απαιτείται η αποφυγή του καλαμποκιού, το άμυλο καλαμποκιού μπορεί να αντικατασταθεί από μαραντάμυλο ή άμυλο ταπιόκας. Διατηρείται στην κατάψυξη.

### **Υλικά**

- 10κούπες GF αλεύρι\*
- 1,5/4φλ. Μαγειρική σόδα
- 1κ.γλ. κρεμόριο
- 1 ¼ κούπας υποκατάστατο γάλατος σε σκόνη (ή καλύτερα σκόνη σόγιας)
- 1 ½ κ. σούπας αλάτι
- ¼ κούπας ζάχαρη
- 1/5 κιλό βούτυρο για γλυκά
- 3κ.σούπας ξανθανικό κόμμα

### **Εκτέλεση**

Αναμείξτε όλα τα υλικά και αποθηκεύστε τα σε ένα αεροστεγές δοχείο. Το μείγμα θα διατηρηθεί για αρκετούς μήνες εάν αποθηκευθεί σε σφραγισμένο δοχείο μέσα στην κατάψυξη. Ωστόσο, μπορείτε να φτιάξετε τη μισή δόση.

\* Ένας συνδυασμός αλεύρων που έχει πολύ καλή γεύση:

- 3 1/3 κούπες άμυλο καλαμποκιού
- 3 1/3 κούπες άμυλο ταπιόκας
- 2κούπες άλευρο garbanzo (συνδυασμός από κουκιά και ρεβίθια) ή το μείγμα αλεύρων φασολιού
- 1 1/3 άλευρο sorghum (ζαχαρόχορτο)

**Ενδεικτική Εφαρμογή:** 2 ¼ κούπας γρήγορο μείγμα και 2/3 κούπας υποκατάστατο γάλατος αρκούν για την παρασκευή μπισκότων. Προθερμαίνετε το φούρνο στους 450° C. Αναμιγνύετε τα υλικά και ανακατεύετε μέχρι να σχηματιστεί μια ζύμη. Τοποθετήστε τη ζύμη σε λεκάνη αλειμμένη με λίγο μείγμα αλεύρου και ζυμώστε μέχρι να γίνει μαλακή. Πλάστε τα μπισκότα σε πάχος 1εκατοστού. Ψήστε σε ταψί (χωρίς να το αλείψετε με κάποιο έλαιο) για 10λεπτά (ή μέχρι να ροδίσουν).

## **Ψωμί από Καλαμπόκι**

Εάν το σιρόπι σφεντάμου αντικατασταθεί από ½-1 φλιτζάνι 100% αγνή γλυκερίνη λαχανικών, το ψωμί αυτό είναι κατάλληλο για όσους ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη ζύμης. Ο πειραματισμός με την ποσότητα γλυκερίνης θα βοηθήσει στην εύρεση της κατάλληλης γλυκύτητας (η γλυκερίνη είναι πολύ πιο γλυκιά από τη ζάχαρη).

### **Υλικά**

- 2κούπες κίτρινη ή λευκή βάση καλαμποκιού
- 2κούπες GF αλεύρι
- 2κ.σούπας μαγειρική σόδα
- 2κ.φλ. ξανθανικό κόμμι
- ½ κ. γλ. αλάτι
- ¾ κούπας ελαιόλαδο ή κάνουλα
- ¼ κούπας σιρόπι σφεντάμου
- 2κούπες σόγια ή άλλο υποκατάστατο γάλατος

### **Εκτέλεση**

Αναμείξτε όλα τα ξηρά υλικά σε ένα μεσαίου μεγέθους μπολ. Σε ένα άλλο μπολ αναμείξτε τα υπόλοιπα υλικά. Προσθέστε το δεύτερο μείγμα στο πρώτο και ανακατέψτε καλά.

Τοποθετήστε το σε ένα ταψί που θα έχετε αλείψει με λάδι και ψήστε για περίπου 30λεπτά στους 350° C. Καλό είναι να ελέγξετε με ένα μαχαίρι αν το ψωμί είναι έτοιμο, πριν το βγάλετε από το φούρνο.

## **Λευκό Ψωμί Ελεύθερο Ζύμης**

Πρόκειται για ένα ψωμί που παρασκευάζεται εύκολα και ταυτόχρονα, δεν περιέχει μαγιά και ομοιάζει του κανονικού ψωμιού. Είναι σαφώς καλύτερο από το ελεύθερο γλουτένης και ζύμης ψωμί του εμπορίου. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σάντουιτς και τοστ.

### **Υλικά**

- 2κούπες GF αλεύρι
- 1κ.σούπας ξανθανικό κόμμα
- 1κ.σούπας μαγειρική σόδα
- 1κ.γλ αλάτι
- 2κ.σούπας έλαιο λαχανικού
- 2αυγά, ελαφρά χτυπημένα
- 1 1/3 κούπας νερό
- 1κ.σούπας μέλι (προαιρετικά, εναλλακτικά κάποιο γλυκαντικό όπως η γλυκερίνη)

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C. Ραντίστε ένα ταψί με λίγο έλαιο λαχανικού και καλύψτε με λίγο ρυζάλευρο.

Αναμείξτε τα ξηρά συστατικά σε ένα μπολ και χτυπήστε με ένα ηλεκτρικό μίξερ για περίπου 30 δευτερόλεπτα. Αναμείξτε το λάδι με το νερό, τα αυγά και το γλυκαντικό και προσθέστε τα στο μπολ με τα ξηρά συστατικά. Χτυπήστε και πάλι με το μίξερ σε αργή ταχύτητα. Σταματήστε όταν το μείγμα είναι ομοιόμορφο. Ρίξτε το μείγμα στο προετοιμασμένο ταψί και ψήστε για περίπου 55-60λεπτά. Ελέγξτε με ένα μαχαίρι ή οδοντογλυφίδα. Θα πρέπει να πάρει χρώμα και ταυτόχρονα στο εσωτερικό να είναι στεγνό.

## **Καρβέλι με Μαγιά από Μηχανή Ψωμιού**

Είναι κατάλληλο για σάντουιτς και τοστ. Μπορείτε να προσθέσετε σταφίδες ή άλλα ξερά φρούτα (όταν η μηχανή παρασκευής ψωμιού δώσει το χαρακτηριστικό ήχο) μαζί με καρυκεύματα, όπως κανέλα, μοσχοκάρυδο ή κάρδαμο, και έτσι να το χρησιμοποιήσετε και ως κέρασμα. Για ψωμί με κανέλα και σταφίδες, χρησιμοποιήστε 1κ.σούπας κανέλα για καλή γεύση και ταυτόχρονα σκούρο χρώμα.

### **Υλικά**

- 1 ½ κ. γλ. μαγιά
- 1 ½ κούπας λευκό ρυζάλευρο ( ή GF μείγμα αλεύρων)
- ¾ κούπας μαύρο ρυζάλευρο
- 2κ.γλ. ξανθανικό κόμμι
- 1κ.γλ. αλάτι
- 2κ.σούπας ζάχαρη (ή αντίστοιχη ποσότητα γλυκερίνης)
- 1/3 κούπας υποκατάστατο γάλατος σε σκόνη (ή σκόνη σόγιας)
- 2 μεγάλα αυγά
- 3κ.σούπας έλαιο λαχανικού
- 1κ.γλ. μηλόξυδο
- 1κούπα ζεστό νερό

### **Εκτέλεση**

Αναμείξτε όλα τα ξηρά συστατικά σε ένα μεγάλο μπολ. Στη συνέχεια αναμείξτε τα αυγά, το έλαιο, το μηλόξυδο και το νερό. Ανακατέψτε και στη συνέχεια τοποθετήστε το μείγμα στη μηχανή ψωμιού. Χρησιμοποιήστε την ήπια ρύθμιση ή (αν έχετε προγραμματιζόμενη μηχανή) ρυθμίστε για μια ζύμωση και ένα κύκλο ρυζιού.

## 10.2 Συνταγές Πρωινού

### Αυγό στην Τρύπα

Τα αυγά αποτελούν σπουδαία πηγή πρωτεΐνης για τον άνθρωπο. Η βιολογική αξία των πρωτεϊνών τους είναι μεγαλύτερη από αυτή του γάλατος, του κρέατος, των φασολιών και του σολομού. Παράλληλα αποτελούν πηγή σιδήρου, βιταμινών του συμπλέγματος Β (Β2, Β5, Β9, Β12), καθώς και των λιποδιαλυτών βιταμινών D και Α. Αποτελούν συνεπώς μια πολύ θρεπτική επιλογή πρωινού. Αν και κάποια παιδιά αρνούνται να φάνε τηγανητά αυγά με ψημένο ψωμί, αυτή η μέθοδος παρασκευής τελικά τα “πέιθει”.

### **Υλικά**

- 2αυγά
- 2φέτες GF ψωμί
- ελαιόλαδο

### **Εκτέλεση**

Με ένα μαχαίρι χαράζετε ένα μικρό κύκλο στο κέντρο της κάθε φέτας ψωμιού (διάμετρος περίπου 2εκατοστά) και αφαιρέστε τον ώστε να δημιουργηθεί μια τρύπα στο εσωτερικό κάθε φέτας. Ζεστάνετε το λάδι σε ταψί σε μέτρια θερμοκρασία. Στη συνέχεια τοποθετείστε το ψωμί στο τηγάνι και σπάστε τα αυγά σε κάθε μια από τις 2 τρύπες που δημιουργήσατε. Όταν είναι σχεδόν έτοιμα, γυρίστε προσεκτικά την κάθε φέτα με το αυγό. Όταν τα αυγά είναι έτοιμα και το ψωμί ελαφρά ψημένο σερβίρετε το πρωινό.

## **Ένα Κουρκούτι με Σκοπό**

Πολλά αυτιστικά παιδιά έχουν δυσκοιλιότητα. Συχνά, μάλιστα, οι γονείς τους νομίζουν ότι άντ' αυτής τα παιδιά τους έχουν διάρροια. Χρήση ακτινών X αποκάλυψε ότι στην πραγματικότητα τα παιδιά αυτά έχουν τόσο σοβαρό πρόβλημα δυσκοιλιότητας που μια ποσότητα κοπράνων έχει εγκλωβιστεί στο υπογάστριο. Στην πραγματικότητα λοιπόν η θεωρούμενη αποτελεί την ποσότητα των υγρών που καταφέρνουν να ξεφύγουν από τον όγκο που έχει εγκλωβιστεί. Η συνταγή αυτή βοηθάει στην κανονικοποίηση της αφόδευσης. Επιπλέον, είναι πλούσια σε σίδηρο και απαραίτητα λιπαρά οξέα.

### **Υλικά**

- 1κούπα (250ml) νερό
- 2κ. σούπας αλεσμένος λιναρόσπορος
- 2κ. σούπας κρέμα από ρυζάλευρο
- Λίγο αλάτι
- 1/2κ.γλυκού κανέλα
- Σταφίδες ή άλλο αποξηραμένο φρούτο (προαιρετικά)
- Ζάχαρη ή άλλο γλυκαντικό για γεύση
- Υποκατάστατο γάλατος (π.χ. DariFree)

### **Εκτέλεση**

Προσθέστε σε ένα μπρίκι ή μια κατσαρόλα το νερό με το αλάτι και ρίξτε το δημητριακό ενώ ταυτόχρονα ανακατεύετε. Αφήστε το σε χαμηλή φωτιά για 1 λεπτό, χωρίς να σταματήσετε να ανακατεύετε. Απομακρύνετε από τη φωτιά και προσθέστε το λιναρόσπορο, την κανέλα και τη γλυκαντική ουσία. Εάν επιθυμείτε μπορείτε να προσθέσετε αποξηραμένο φρούτο. Προσθέστε την απαραίτητη ποσότητα υποκατάστατου γάλατος και σερβίρετε.

### **Ζεστό Μείγμα δημητριακών**

Αυτή η συνταγή επιτρέπει την παρασκευή μειγμάτων της επιλογής σας, τα οποία μπορείτε να έχετε έτοιμα στο ντουλάπι σας για γρήγορα πρωινά γεύματα.

#### **Υλικά**

- 5κούπες (250ml) νιφάδες ρυζιού
- 1/2 φλ. Μαύρη ζάχαρη
- 3κ.σούπας σκόνη υποκατάστατου γάλατος (ή σκόνη γάλατος σόγιας)
- 1φλ. Σταφίδες (ή άλλο αποξηραμένο φρούτο)

#### **Εκτέλεση**

Συνδυάστε αυτά τα υλικά και αποθηκεύστε τα σε ένα αεροστεγές δοχείο.

Για να φτιάξετε τα δημητριακά, τοποθετήστε 1φλ του μίγματος σε ένα μπολ. Προσθέστε 1/2-1φλ βραστό νερό. Τα δημητριακά θα διογκωθούν σε λίγα λεπτά.



## **Ατομικά κέικ**

Επειδή τα κέικ κατέχουν εξέχουσα θέση στις καρδιές των παιδιών, αυτή η συνταγή παρέχει τη δυνατότητα να ετοιμάσετε ατομικά κέικ για πρωινό (ή και σνακ). Μπορείτε να προμηθευτείτε από σούπερ μάρκετ και ειδικές χάρτινες βάσεις που είναι ιδανικές σε μέγεθος για τα ατομικά κέικ. Με αυτή τη συνταγή προκύπτουν 9 κείκκια.

### **Υλικά για το κέικ**

- 1φλ. CF φυτικό βούτυρο
- 1κούπα ζάχαρη
- 3αυγά
- 1½ κούπα GF αλεύρι
- 2κ.γλ ξανθανικό κόμμι (πηκτική ουσία από καταστήματα βιολογικών ειδών)
- 11/3 κ. γλ μαγειρική σόδα
- ¾ κ. γλ. αλάτι
- 1φλ. Γιαούρτι σόγιας (ή ξινό υποκατάστατο γάλατος)
- 11/3 κ. γλ χυμός λεμονιού
- 1κ.γλ βανίλια

### **Γέμιση με καρύδια για γαρνίρισμα**

- 3κ.σούπας CF φυτικό βούτυρο
- 3κ.σούπας μείγμα βουτύρου για γλυκά
- ¾ κούπας GF αλεύρι
- 6κ.σούπας μαύρη ζάχαρη
- ¾ κ. γλ κανέλα
- 1/3κ.γλ αλάτι

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C.

Σε ένα μεσαίου μεγέθους μπολ, χτυπήστε με μίξερ τη μαργαρίνη με τη ζάχαρη για 2 λεπτά. Προσθέστε τα αυγά, χτυπώντας καλά κάθε φορά που προσθέτετε και ένα, και στη συνέχεια χτυπήστε για 5λεπτά σε μέτρια ταχύτητα.

Κοσκινίστε αλεύρια, τη μαγειρική σόδα, το αλάτι και το ξανθανικό κόμμι. Σε ένα ξεχωριστό μπολ, αναμείξτε το γιαούρτι (ή το ξινό υποκατάστατο γάλατος) με τη βανίλια και το χυμό λεμονιού.

Ανακατέψτε τη σόδα, το αλάτι και το κόμμι με το μείγμα μαργαρίνης, εναλλάσσοντας με προσθήκη του μείγματος γιαουρτιού. Τέλος, προσθέστε το αλεύρι. Τοποθετείστε το μείγμα σε 9 ατομικές χάρτινες βάσεις.

Προσθέστε όλα τα υλικά για τη γέμιση σε μπολ και χτυπήστε τα με το μίξερ μέχρι να δέσουν (σταματήστε πριν σχηματιστεί μπάλα).

Ψήστε τα κέικ για 15 περίπου λεπτά (ή μέχρις ότου να φαίνονται . Απομακρύνετε τα από το φούρνο και γαρνίρετε τα με τη γέμιση. Φροντίστε να ολοκληρώσετε γρήγορα αυτή τη διαδικασία, ώστε να επιστρέψουν γρήγορα στο φούρνο. Ψήστε για 15 λεπτά ακόμη (ή μέχρι τη στιγμή που το τεστ με το μαχαίρι θα σας το επιτρέψει- όταν βγαίνει καθαρό από το κέικ).

## **Granola**

Αποτελεί μια θρεπτική και οικονομική λύση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό πολλών γευστικών συνταγών ή να συνδυαστεί απλά με υποκατάστατο γάλατος.

### **Υλικά**

- 3κούπες (250ml) διογκωμένο ρύζι (puffed rice) ή καλαμπόκι
- 3κούπες GF νιφάδες καλαμποκιού (corn flakes) ελαφρά θρυμματισμένα
- ½ κούπα ψιλοκομμένα καρύδια
- ½ κούπα καρύδια πεκαν (pecan)
- ½ φλ. Σουσάμι
- ½ φλ. Καρύδια macademia\*
- 1κούπα άγλυκη καρύδα
- ½ κούπα σταφίδες (και/ ή άλλο αποξηραμένο φρούτο)
- 1/3 κούπας έλαιο από σπόρους κάρδαμου
- ½ φλ. Μέλι
- ½ φλ. Μελάσα
- 1 1/2 κ. γλ. κανέλα
- ¼ κ. γλ αλάτι

\*Αυτά τα καρύδια είναι ανεκτά από τους περισσότερους ανθρώπους αλλά και πολύ ακριβά. Αν θέλετε αντικαταστήστε τα από άλλο καρπό ή παραλείψτε τα.

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 250° C. Αλείψτε ένα μεγάλο ταψί με σπρέι ελαίου λαχανικών. Προσθέστε όλα τα καρύδια, τους σπόρους και τα δημητριακά. Σε ένα τηγάνι προσθέστε το έλαιο κάρδαμου, το μέλι, τη μελάσα, την κανέλα και το αλάτι. Ανακατέψτε σε χαμηλή φωτιά μέχρι να “δέσουν” και να αποκτήσουν ομοιόμορφη θερμοκρασία. Ρίξτε το υγρό μείγμα στο μείγμα των δημητριακών και ανακατέψτε καλά. Ψήστε για 2ώρες, ανακατεύοντας περιστασιακά. Αφού το απομακρύνεται από το φούρνο προσθέστε τα αποξηραμένα φρούτα. Ανακατέψτε και περιμένετε να κρυώσει πριν το αποθηκεύσετε σε αεροστεγές δοχείο.

## 10.3 Συνταγές Ορεκτικών- Κολατσιού

### Ψητές Πατάτες

Αυτή η συνταγή αποτελεί έναν εύκολο, και σαφώς υγιεινό, τρόπο να μαγειρέψετε τις πατάτες εάν θέλετε να μειώσετε το λίπος. Κάποια παιδιά τρώνε τις πατάτες μόνο τηγανητές, αλλά τα περισσότερα δε θα απορρίψουν και τις ψητές.

#### **Υλικά**

- 1κιλό πατάτες
- 1κ.σούπας ελαιόλαδο (ή έλαιο από σπόρους κάρδαμου)
- 1κ.σούπας πάπρικα
- Αλάτι
- Μυρωδικά της επιλογής σας (προαιρετικά)

#### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 400° C.

Πλύνετε τις πατάτες καλά και ξεφλουδίστε τις (αν θέλετε). Σε ένα μεγάλο μπολ, ανακατέψτε το λάδι με την πάπρικα.

Κόψτε τις πατάτες κατά μήκος με πλάτος περίπου 1εκατοστό. Αλείψτε τις πατάτες με το μείγμα λαδιού-λαχανικών. Τοποθετήστε τις πατάτες σε ελαφρά λαδωμένο ταψί. Ψήστε για περίπου 45-60λεπτά, ανακατεύοντας περιστασιακά. Προσθέστε αλάτι και σερβίρετε.

## **Βόλοι Πατάτας**

Μια εναλλακτική μέθοδος μαγειρέματος της πατάτας για αποφυγή μονοτονίας. Χρησιμοποιούνται λαχανικά και αυγό, παρέχοντας μεγαλύτερη θρεπτική αξία σε αυτό το πιάτο.

### **Υλικά**

- 6μέτριες πατάτες
- 1κρεμμύδι, ψιλοκομμένο
- 1-2αυγά
- 180γρ ψιλοκομμένο σπανάκι

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C.

Βράστε τις πατάτες μέχρι να γίνουν τρυφερές, στη συνέχεια ξεφλουδίστε τις και κόψτε τις στα 4. Πολτοποιείστε τις με μηχανήμα ή με το πιρούνι.

Προσθέστε το ψιλοκομμένο κρεμμύδι και 1αυγό. Πιέστε το σπανάκι με ένα πιρούνι ώστε να αφαιρέσετε όσο περισσότερο ζουμί μπορείτε, και προσθέστε το στο μείγμα πατάτας. Προσθέστε και το δεύτερο αυγό, αν είναι απαραίτητο προκειμένου να πετύχετε σύσταση που να είναι εύπλαστη. Προσθέστε αλάτι και πιπέρι αν το επιθυμείτε.

Πλάστε το μείγμα σε μικρούς βόλους και ψήστε τους σε ένα τηγάνι αλειμμένο με λίγο ελαιόλαδο. Αφήστε τους στο φούρνο μέχρι να γίνουν τραγανοί εξωτερικά και πάρουν το επιθυμητό χρώμα. Γυρίστε και από την άλλη πλευρά.

## **Spring Rolls Ελεύθερα Γλουτένης**

Τα περισσότερα παιδιά αρέσκονται σε φαγητά που μπορούν να πάρουν με το χέρι. Αυτή η συνταγή αποτελεί ιδανική λύση για “τσιμπολόγημα”. Η γέμιση μπορεί να ποικίλει ώστε να ταιριάζει στις ανάγκες των παιδιών, αφού αποτελεί έναν τρόπο να φάνε τα παιδιά λαχανικά που δεν τους αρέσουν. Το φύλλο με το οποίο θα τυλίξετε τα spring rolls φροντίστε να περιέχει μόνο ρύζι, νερό και ίσως αλάτι. Τα φύλλα αυτά είναι εύθραυστα, σε αντίθεση με τα μαλακά φύλλα περιτυλίγματος από σιτάρι.

### **Υλικά για τη γέμιση**

- Τεμαχισμένο λάχανο
- Βλαστοί μπαμπού (σε κονσέρβα), ψιλοκομμένοι
- Ψιλοκομμένο κρεμμύδι
- Τεμαχισμένο βραστό / ψητό κοτόπουλο
- Ψιλοκομμένα μανιτάρια
- Ζωμός GF
- GF σάλτσα σόγιας
- Σκόρδο
- Τζίντζερ

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 400° C.

Βράστε το λάχανο και τα μανιτάρια σε λίγο ζωμό. Ακολούθως προσθέστε τα υπόλοιπα υλικά. Βράστε μέχρι τα λαχανικά να είναι μαλακά και η σάλτσα να έχει “δέσει” ελαφρώς.

Βυθίστε ένα τα φύλλα περιτυλίγματος σε ένα μπολ με ζεστό νερό. Θα μαλακώσουν σε λιγότερο από ένα λεπτό. Απομακρύνετε το από το νερό και προσθέστε περίπου 2κ.σούπας γέμιση. Τυλίξτε το σα φάκελο και χρησιμοποιήστε λίγο νερό για να κολλήσουν οι άκρες (αν είναι απαραίτητο). Τοποθετήστε τα σε ένα ταψί και αλείψτε με λίγο λάδι την επιφάνειά τους. Ψήστε για περίπου 10 λεπτά, και αφού τα γυρίσετε από την άλλη πλευρά ψηστε για άλλα 5 λεπτά (μέχρι να πάρουν χρώμα και να γίνουν τραγανά). Μην τα τηγανίσετε, θα διαλυθούν.

### **Με γεύση κιμά**

Αυτή η συνταγή μολονότι δεν περιέχει καθόλου κρέας, έχει γεύση κιμά από συκώτι. Μπορεί να σερβιριστεί με κράκερ και αποτελεί ευχάριστο ορεκτικό για τους ενήλικες που θέλουν να ελέγξουν τη χοληστερόλη τους.

#### **Υλικά**

- 2κρεμμύδια, ψιλοκομμένα
- Το ασπράδι από 5βραστά αυγά, σφιχτά
- 1κούπα ψιλοκομμένα καρύδια
- 500γρ αρακάς
- Ελαιόλαδο

#### **Εκτέλεση**

Σοτάρετε τα κρεμμύδια στο ελαιόλαδο μέχρι να πάρουν χρώμα. Βράστε τον αρακά, σουρώστε τον και κρατήστε το ζουμί του. Τοποθετήστε τα κρεμμύδια, τα ασπράδια και τον αρακά μέσα σε ένα μπλέντερ, χρησιμοποιώντας και αρκετό από το ζουμί του αρακά. Αν σας φαίνεται στεγνό, προσθέστε επιπλέον ζουμί. Προσθέστε αλάτι και πιπέρι και αφήστε το να κρυώσει εντελώς πριν σερβίρετε.

## 10.4 Συνταγές Κυρίως Γεύματος

Είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει ποικιλία στη διατροφή των ατόμων με αυτισμό, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες για κάθε θρεπτικό συστατικό. Η σύσταση του εβδομαδιαίου διαιτολογίου, σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), θα πρέπει να βασίζονται στη Πυραμίδα της Μεσογειακή Διατροφής. Σύμφωνα με αυτή, λοιπόν, μπορεί να σχεδιαστεί το εβδομαδιαίο πρόγραμμα φαγητού της οικογένειας. Θα πρέπει τα λαχανικά και οι πηγές πρωτεΐνης και απαραίτητων λιπαρών οξέων να περιλαμβάνονται καθημερινά στο τραπέζι. Οι συνταγές που ακολουθούν επιχειρούν κάτι τέτοιο, με “διακριτική” προσθήκη αυτών των πηγών, ώστε αυτιστικά παιδιά με επίμονη άρνηση κατανάλωσης τους να μπορέσουν να τις συμπεριλάβουν στο διαιτολόγιό τους.

### **Σούπα Κοτόπουλου με Ρύζι**

Στα περισσότερα παιδιά η σούπα κοτόπουλου. Είναι καλό να αποφεύγεται η χρήση “κύβων κοτόπουλου” αντί του ζωμού που θα προκύψει από το βράσιμό του.

#### **Υλικά**

- 1κούπα ψιλοκομμένο βρασμένο κοτόπουλο
- 90γρ μακρύκκοκο άσπρο ρύζι, ωμό
- 1ψιλοκομμένο καρότο
- ½ κούπα ψιλοκομμένο σέλινο
- 1μικρή πατάτα (περίπου 180γρ), ξεφλουδισμένη και κομμένη σε κομμάτια
- Ο ζωμός του κοτόπουλου (6κούπες)
- 1/2κ.γλ ξερός μαϊντανός
- Αλάτι, πιπέρι

#### **Εκτέλεση**

Αφήστε το ζωμό του κοτόπουλου να πάρει μια βράση. Προσθέστε τα υπόλοιπα υλικά και αφού πάρουν μια βράση, χαμηλώστε τη φωτιά, σκεπάστε την κατσαρόλα και αφήστε τη να σιγοβράσει για 10 λεπτά. Προσθέστε το ρύζι και ανακατέψτε. Σιγοβράστε για 15-20 λεπτά ή μέχρι να μαλακώσει το ρύζι.



## **Φακές σούπα**

Πολλοί γονείς αποφεύγουν να δοκιμάσουν την ένταξη σούπας στη διατροφή των παιδιών τους πιστεύοντας πως θα την απορρίψουν. Στα περισσότερα μικρά παιδιά δεν αρέσουν τα πολύ ζεστά φαγητά, ωστόσο αν είναι χλιαρά πολλά από τα παιδιά θα τα καταναλώσουν και μάλιστα θα απολαύσουν τις σούπες. Επιπλέον, επειδή πολλές από τις σούπες μπορούν να “αλεσθούν” με μπλέντερ ή μίξερ, είναι καλή επιλογή για παιδιά που παρουσιάζουν ευαισθησία στην υφή. Καλό είναι να “κρύψετε” τα λαχανικά. Εάν κριθεί απαραίτητο πολτοποιήστε τα πριν τα προσθέσετε στην κατσαρόλα.

### **Υλικά**

- 1μετριο κρεμμύδι ψιλοκομμένο
- 1κούπα ξερές φακές
- Προαιρετικά: 2κούπες GF ζωμός βοδινού & ½ κούπα ρύζι ή μικρό GF ζυμαρικό
- 6κούπες νερό
- ½ κούπα σέλινο ψιλοκομμένο
- 2σκελίδες σκόρδο ψιλοκομμένο
- Προαιρετικά: ½ φλ. GF σάλτσα τομάτας για σπαγγέτι
- 1 φύλλο δάφνης
- 1κ.σούπας φρέσκος βασιλικός ψιλοκομμένος (ή 1κ.γλ. ξερός)
- ½ κ. γλ. ξερό θυμάρι
- Αλάτι και φρεσκοαλεσμένο μαύρο πιπέρι

### **Εκτέλεση**

Προσθέστε σε μια μεγάλη κατσαρόλα νερό, κρεμμύδι, σέλινο, σκόρδο, βασιλικό, δάφνη, θυμάρι (και προαιρετικά το ζωμό και τη σάλτσα τομάτας). Αφήστε τα να πάρουν μια βράση. Ξεπλύνετε τις φακές με κρύο νερό και στραγγίστε τις. Προσθέστε τις στην κατσαρόλα. Αφού πάρει βράση, χαμηλώστε τη φωτιά, σκεπάστε και αφήστε να σιγοβράσουν για ½ ώρα. Προαιρετικά προσθέστε το ρύζι ή το ζυμαρικό, αφήστε να πάρει μια βράση και ανακατέψτε. Χαμηλώστε τη φωτιά και αφήστε να σιγοβράσει για άλλη μια ½ ώρα, ανακατεύοντας συχνά. Εάν η σούπα γίνει πολύ πηχτή προσθέστε λίγο νερό ακόμα. Ρυθμίστε τη γεύση με αλάτι και πιπέρι.

## **Μπιφτέκια**

Αυτή η συνταγή έχει βοηθήσει ακόμη και τα πιο ιδιότροπα παιδιά να καταναλώσουν πρωτεΐνη και λαχανικά. Συστήνεται η αρχική ποσότητα λαχανικών να είναι μισό φλιτζάνι και σταδιακά να φτάσει τουλάχιστον τη μία κούπα. Σερβίρετε με ρύζι ή πατάτα ψητή.

### **Υλικά**

- 500-600γρ κιμάς (κοτόπουλου, γαλοπούλας, μοσχαρίσιος)
- ½ κούπα GF ψωμί βρεγμένο και κομμένο σε πολύ μικρά κομμάτια
- 1 αυγό (ή υποκατάστατο αυγού ισοδύναμο με 1 αυγό)
- 1/2κούπα νερό (ή υποκατάστατο γάλατος)
- 1 ½ κ. γλ. GF/CF μαγειρική σόδα
- Αλάτι, πιπέρι
- 1κ.γλ. σκόνη λιναρόσπορου (προαιρετικά)
- ¼ κούπας- 1κούπα μαγειρεμένα λαχανικά (χτυπημένα στο μίξερ)

### **Εκτέλεση**

Προθερμάνετε το φούρνο στους 350° C. Ανακατέψτε τον κιμά με το νερό ώστε να μπορείτε να πλάσετε. Προσθέστε όλα τα υλικά σε ένα μπολ και ανακατέψτε καλά με τον κιμά. Πλάστε μικρά μπιφτέκια και τοποθετήστε σε ταψί ελαφρά αλειμμένο με ελαιόλαδο. Ψήστε για 25λεπτά περίπου, μέχρι να ροδίσουν.

## **Μακαρόνια στο φούρνο**

Αποτελεί μια νόστιμη επιλογή σε μια GF/CF διαίτα.

### **Υλικά**

- ½ κιλό GF μακαρόνια (ή άλλο ζυμαρικό)
- 1 αυγό, χτυπημένο
- Απομίμηση τυριού ricotta\*
- 3 κουπες GF/CF κόκκινη σάλτσα για μακαρόνια
- ½ φλ. Ψιλοκομμένο φρέσκος μαϊντανός (ή 1κ.σούπας ξερός)
- 1κ.γλ. ρίγανη
- ½ κ. γλ τριμμένο σκόρδο
- ¼ κ. γλ πιπέρι
- ½ κ. γλ. αλάτι

### **Εκτέλεση**

Βράστε τα μακαρόνια σε κατσαρόλα μέχρι να γίνουν al dente. Στραγγίστε τα και ξεπλύνετε.

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C.

Σε ένα μεγάλο μπολ, ανακατέψτε 1,5κούπα κόκκινη σάλτσα μαζί με όλα τα υπόλοιπα υλικά.

Αδειάστε τα μακαρόνια με το μείγμα σε ένα πυρέξ. Καλύψτε τα με 1,5κούπα κόκκινη σάλτσα.

Σκεπάστε το πυρέξ με ένα αλουμινόχαρτο και ψήστε για 30 λεπτά (ή μέχρι να αρχίσουν να αναβράζουν).

### **\*Συνταγή απομίμησης τυριού ricotta**

Χρησιμοποιείται από άτομα που θέλουν να ελέγξουν τη χοληστερόλη τους ή που δεν καταναλώνουν ζωικά προϊόντα. Έχει τις ίδιες εφαρμογές με τη ricotta (π.χ. σε λαζάνια, πίτσα), ενώ αν χτυπηθεί σε μπλέντερ δίνει ένα πολύ γευστικό αντικαταστάτη ξινής κρέμας<sup>194</sup>.

**Υλικά:** ½ κιλό σκληρό τοφού (firm tofu), 2κ.σούπας ζάχαρη, 1/2κ.γλ. αλάτι, 2κ.σούπας χυμός λεμονιού

**Οδηγίες παρασκευής:** Πολτοποιήστε όλα τα υλικά μέχρι να πάρουν εμφάνιση τυριού cottage.

## **Μοσγάρι με πάπρικα**

Η συνταγή αυτή χρησιμοποιεί συγκεκριμένο τμήμα μοσχαρίσιου, το οποίο μπορεί να αντικατασταθεί από κάποιο άλλο της επιλογής σας. Σερβίρετε με ζυμαρικό ή με κρέμα από σόγια (εάν είναι ανεκτή).

### **Υλικά**

- 1κιλό σβέρκος και σπάλα μοσχαριού, κομμένο σε μικρά κομμάτια
- 2κρεμμύδια, ψιλοκομμένα
- 2κ.σούπας ελαιόλαδο
- 2κ.σούπας γλυκιά πάπρικα
- 1 φύλλο δάφνης
- 4κούπες νερό
- 4 πατάτες, ξεφλουδισμένες και κομμένες σε κύβους
- ¼ κ. γλ. μαύρο πιπέρι
- Αλάτι

### **Εκτέλεση**

Κόψτε το κρέας σε μικρούς κύβους και προσθέστε περίπου μισό κουταλάκι αλάτι. Αφήστε το σε μια κατσαρόλα με λάδι μέχρι να πάρει χρώμα, και στη συνέχεια προσθέστε κρεμμύδια και πάπρικα. Αφήστε το να σιγοβράσει στο ζουμί του για μια ώρα περίπου, σε χαμηλή φωτιά. Προσθέστε νερό, τις κομμένες πατάτες και αλάτι. Σκεπάστε την κατσαρόλα και σιγοβράστε μέχρι να γίνουν οι πατάτες και να μαλακώσει το κρέας.

## **Σολομός**

Αποτελεί έναν γευστικό και ελαφρύ τρόπο πρόσληψης πρωτεϊνών, ασβεστίου και απαραίτητων λιπαρών οξέων. Μπορείτε να αντικαταστήσετε το σολομό με τόνο. Όποιο από τα ψάρια αυτά επιλέξετε η συνταγή αυτή μπορεί να αποτελέσει ένα ελαφρύ μεσημεριανό ή βραδινό. Μπορείτε να τις συνοδεύσετε με πατάτα ψητή.

## **Υλικά**

- 400γρ σολομός φρέσκος (ή σε κονσέρβα)
- ½ κούπα μείγμα για GF ψωμί
- 2κ.σούπας ψιλοκομμένο κρεμμύδι
- 1κ.σούπας χυμός λεμονιού
- Πιπέρι
- 1αυγό
- ½ κούπα υποκατάστατο γάλατος
- 1 ½ κ. γλ. μαγειρική σόδα
- Αλάτι (μιας και ο σολομός τείνει να είναι αλμυρός, αν θέλετε αλάτι προσθέστε το πολύ 1κ.γλυκού)

## **Εκτέλεση**

Αφαιρέστε τα ορατά κόκαλα και το δέρμα από το ψάρι. Προσθέστε τα υπόλοιπα υλικά και ανακατέψτε τα με το χέρι ή σε μπλέντερ μέχρι το μείγμα να γίνει ομοιόμορφο. Πλάστε μικρές μπάλες και τοποθετείστε τις σε ένα αλειμμένο με ελαιόλαδο ταψί. Ψήστε τα για 25-30λεπτά στους 350° C (ή μέχρι να πάρουν χρώμα). Στο εξωτερικό τους γίνονται πολύ τραγανές, αλλά στο εσωτερικό παραμένουν μαλακές.

## 10.5 Συνταγές για Σνακ (μικρογεύματα)

Η σύσταση για το γενικό πληθυσμό είναι πλέον γνωστή- προτείνονται μικρά και συχνά γεύματα. Μεταξύ των 3 βασικών γευμάτων της μέρας συστήνεται η κατανάλωση κάποιου υγιεινού σνακ, όπως φρούτα, γιαούρτι, κάποιο λαχανικό. Το ίδιο ισχύει και για τα άτομα με αυτισμό. Αυτά τα ενδιάμεσα γεύματα αποτελούν ένα καλό τρόπο για εμπλουτισμό της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης με σημαντικά θρεπτικά συστατικά τα οποία έχουν ιδιαίτερη σημασία για την καλή θρέψη. Είναι σημαντικό λοιπόν να μην καταναλώνονται τις ώρες αυτές “κενές θερμίδες”, αφού τα μικρογεύματα αυτά δίνουν τη δυνατότητα για αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης, της πρόσληψης φυτικών ινών, απαραίτητων λιπαρών οξέων και φυσικά βιταμινών και μετάλλων. Οι ακόλουθες συνταγές βασίζονται σε αυτή τη λογική.

### Μπέργκερ λαχανικών

Αποτελεί μια υγιεινή εκδοχή μπέργκερ με την οποία λαχανικά και γίγαντες μπορούν να προστεθούν στη διατροφή του παιδιού σας.

#### **Υλικά**

- 250 γρ. Γίγαντες μαγειρεμένοι
- 1καρότο
- 1κρεμμύδι
- 1μήλο, ξεφλουδισμένο και κομμένο σε φέτες (εάν το μήλο δεν είναι ανεκτό αντικαταστήστε το με αχλάδι)
- ½ φλ. Αλεύρι ταρίοσα
- 2κ.σούπας άμυλο πατάτας
- 1κ. γλ. μαϊντανός
- 1κ.γλ ξανθανικό κόμμα
- ½κ. γλ. αλάτι
- ½-1φλ. Νερό

## **Εκτέλεση**

Τοποθετήστε όλα τα λαχανικά στο μίξερ και χτυπήστε τα. Προσθέστε τα αυγά και συνεχίστε να τα χτυπάτε μέχρι το μείγμα να γίνει ομοιόμορφο.

Προσθέστε όλα τα υπόλοιπα υλικά εκτός από τους γίγαντες και ξαναβάλατε σε λειτουργία το μίξερ μέχρι να ενσωματωθούν στο μείγμα. Προσθέστε όσο νερό χρειαστεί για να προκύψει ένα παχύρρευστο κουρκούτι.

Ζεστάνετε λίγο ελαιόλαδο σε τηγάνι και ρίξτε μέσα κουρκούτι για να φτιάξετε πιτάκια σε μέγεθος μπέργκερ. Τηγανίστε μέχρι να πάρει χρώμα από τη μια πλευρά και γυρίστε το από την άλλη. Τηγανίστε μέχρι να πάρει χρυσό χρώμα και η δεύτερη πλευρά.

Σερβίρετε με applesauce\* ή με άλλα γλυκίσματα από φρούτα.

### **\*Συνταγή για applesauce**

**Υλικά:** 8μήλα μεσαίου μεγέθους, 1κούπα νερό, 2/3κούπας μαύρη ζάχαρη, 1/2κ.γλ. κανέλα

**Οδηγίες παρασκευής:** Ξεφλουδίστε, κόψτε σε μικρά κομμάτια και αφαιρέστε τα κουκούτσια από τα μήλα. Τοποθετήστε τα σε μια κατσαρόλα και αφού προσθέσετε το νερό σιγοβράστε τα μέχρι να μαλακώσουν. Πολτοποιήστε τα και αφού προσθέσετε τη ζάχαρη, και την κανέλα αφήστε να σιγοβράσουν για άλλα 5-10 λεπτά.

## **Τραγανά Κράκερ με Καρύδι**

Το μυστικό για τραγανά κρακεράκια είναι να απλώσετε τη ζύμη όσο πιο καλά (λεπτή στρώση μέσα στο ταψί) μπορείτε. Μπορούν να αποτελέσουν ένα εύκολο και γευστικό σνακ είτε σκέτα, ή με πολλούς δυνατούς συνδυασμούς.

### **Υλικά**

- 4κ.σούπας CF φυτικό βούτυρο
- ½ κούπα γάλα σόγιας ή ρυζιού
- 2 ¼ κ. γλ. ξηρή μαγιά
- ¾ κούπας λευκό ρυζάλευρο
- ¼ κούπας άμυλο καλαμποκιού ή άμυλο ταπιόκας
- ¼ κούπας άμυλο πατάτας
- 1 ½ κ. γλ. ξανθανικό κόμμα
- 1/3 κούπας καρύδια, ψημένα, καλά αλεσμένα (μετρήστε την ποσότητα αφού γίνει η επεξεργασία τους) ή 1/3 κούπας αλεσμένα αμύγδαλα
- 2κ. γλ. ελαιόλαδο
- Αλάτι

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C. Λιώστε το βούτυρο σε ένα μπρίκι και αφήστε το να κρυώσει ελαφρά. Ζεστάνετε το γάλα και προσθέστε το βούτυρο. Μην αφήσετε το μείγμα να κάψει. Προσθέστε τη μαγιά και 1κ.σούπας ρυζάλευρο και ανακατέψτε μέχρι να διαλυθεί. Αφήστε το μείγμα μέχρι να αρχίσει να αφρίζει η μαγιά.

Αναμειξτε το υπόλοιπο ρυζάλευρο με το άμυλο καλαμποκιού, το άμυλο πατάτας, το ξανθανικό κόμμα, το αλάτι και τα καρύδια. Προσθέστε το μείγμα του γάλατος και χτυπήστε τα μέχρι να αναμειχθούν καλά. Το μείγμα δε θα είναι ελαστικό.

Με τα ακροδάχτυλα σας δουλέψτε τη ζύμη, προσθέτοντας 1κ.γλυκού που και που (μέχρι τη συνολική ποσότητα της 1,5κ.σούπας) μέχρι η ζύμη να γίνει εύπλαστη. Αφήστε τη ζύμη να ηρεμήσει, σκεπάστε τη και αφήστε τη κάπου ζεστά για 15λεπτά.



Ραντίστε τον πάτο ενός ταψιού με έλαιο λαχανικού. Τοποθετήστε τη ζύμη στο κέντρο του ταψιού και πιέστε τη μέχρι να καλύψει ολόκληρη την επιφάνεια του ταψιού. Για να αποφύγετε την πιθανότητα να σας κολλήσει, τοποθετήστε στην επιφάνεια της ζύμης λαδόκολλα. Σηκώνετε τακτικά τη λαδόκολλα για να εξομαλύνετε τυχόν πτυχώσεις στην επιφάνεια της ζύμης.

Αφαιρέστε τις άκρες και κόψτε σε τετράγωνα. Με ένα πινέλο αλείψτε λίγο ελαιόλαδο, κάντε τρυπούλες με ένα πιρούνι και προσθέστε αλάτι. Ψήστε για 15 λεπτά. Γυρίστε το ταψί για ομοιόμορφο ψήσιμο και ψήστε για 15 λεπτά ακόμη ή μέχρι η επιφάνεια να πάρει χρώμα. Αφήστε τα να κρυώσουν και στη συνέχεια αποθηκεύστε τα σε αεροστεγές δοχείο. Τα κρακεράκια διατηρούνται για πέντε μέρες και μπορούν να καταψυχθούν.

Η συνταγή δίνει 24-30 κράκερ.

### **Gorp (ίσως τα αρχικά για Good Old Raisins and Peanuts)**

Μια καλή και ιδιαίτερα θρεπτική λύση για τσίμπημα ακόμα και εκτός σπιτιού. Μπορείτε γεμίσετε ένα σακουλάκι και να το πάρετε μαζί σας (για εσάς ή το παιδί σας) για ένα γρήγορο σνακ.

#### **Υλικά**

- 1κούπα καβουρδισμένα και αλατισμένα φιστίκια της επιλογής σας
- 1κούπα σταφίδες
- 1κούπα διογκωμένο ρύζι
- 1κούπα ηλιόσποροι
- 1κούπα καρύδα (κατά προτίμηση χωρίς άλας θειικού οξέως)
- 1κούπα ξερά βερίκοκα, ψιλοκομμένα
- 1κούπα GF/CF κομματάκια σοκολάτας

#### **Εκτέλεση**

Αναμειξτε όλα τα υλικά σε ένα μεγάλο μπολ και στη συνέχεια γεμίστε μικρά σακουλάκια.

## **Ψωμί με Χουρμά και Καρύδια**

Το γρήγορο αυτό ψωμί περιέχει καρότα, ενώ τα φιστίκια και τα αυγά το καθιστούν ένα πλούσιο σε πρωτεΐνη σνακ ή πρωινό (toasted quick bread). Εάν θέλετε μπορείτε να προσθέσετε 1κ.γλυκού σκόνη ασβεστίου.

### **Υλικά**

- ¾ κούπας ζεστό νερό
- ½ κούπα χουρμάδες, χωρίς το κουκούτσι, ψιλοκομμένοι
- ½ κούπα ξανθές σταφίδες
- 1 κούπα τεμαχισμένο καρότο
- ½ κούπα χοντροκομμένα καρύδια
- 3κ.σούπας έλαιο λαχανικού
- 2μεγάλα αυγά και 1ασπράδι ενός μεγάλου αυγού
- 1κούπες GF μείγμα αλεύρων
- 2κ. γλ. ξανθανικό κόμμι
- ¾ κούπας ζάχαρη (ή ισοδύναμη ποσότητα γλυκερίνης)
- 1κ.σούπας μαγειρική σόδα
- 1 ½ κ. γλ αλεσμένη κανέλα
- 1/2κ.γλ. αλάτι
- CF φυτικό βούτυρο

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350° C. Σε ένα μπολ προσθέστε το νερό, τους χουρμάδες και τις σταφίδες και αφήστε τα για 15λεπτά. Στη συνέχεια προσθέστε το καρότο, τα καρύδια, τα αυγά και το ασπράδι. Σε ένα μεγάλο μπολ αναμειξτε το αλεύρι με τη ζάχαρη, τη μαγειρική σόδα, την κανέλα και το αλάτι. Αναμειξτε το μείγμα του καρότου με το μείγμα του αλεύρου, ανακατεύοντας μέχρι το μείγμα να γίνει ομοιόμορφο. Ρίξτε το μείγμα σε ένα ταψί αλειμμένο με λίγο φυτικό βούτυρο. Ψήστε για 1ώρα περίπου και βγάλτε το από το φούρνο. Αφήστε το για 10 λεπτά στο ταψί να κρυώσει και στη συνέχεια αφαιρέστε το από το ταψί. Αφήστε να κρυώσει εντελώς.

## **Φρουτένια Σουβλάκια**

Ορισμένα παιδιά δεν ξετρελαίνονται για τα φρούτα. Σε αυτήν την περίπτωση, η ιδέα να περαστούν σε ξυλάκια ίσως τα κάνει λίγο πιο θελκτικά. Ακόμα και αν δεν υπάρχει τέτοιο πρόβλημα, τα “φρουτένια σουβλάκια” μπορούν να βοηθήσουν την κατανάλωση ποικιλίας φρούτων, όταν κάποια από τα φρούτα δεν αποτελούν αδυναμία κάποιων παιδιών και συνήθως τα αποφεύγουν.

### **Υλικά**

- Πεπόνι, κομμένο σε κυβάκια
- Ανανάς, κομμένο σε κυβάκια
- Σταφύλια χωρίς κουκούτσια
- Μήλο, σε κυβάκια
- Αχλάδι, σε κυβάκια
- Αποφλοιωμένες φράουλες
- Χυμός λεμονιού
- Καρύδα

### **Εκτέλεση**

Πλύνετε όλα τα φρούτα και κόψτε τα σε κυβάκια μικρού μεγέθους. Περάστε τα κυβάκια σε ξυλάκια και αν δε σερβιριστούν άμεσα ραντίστε τα με λίγο χυμό λεμονιού. Ραντίστε τα και με λίγη καρύδα αν θέλετε.

## 10.6 Συνταγές Γλυκών

Η κατανάλωση γλυκών θα πρέπει να είναι περιορισμένη. Η γενική σύσταση είναι 2 γλυκά την εβδομάδα, ενώ η πρόσληψη απλών σακχάρων συστήνεται να μην ξεπερνά το 10% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Στην περίπτωση του αυτισμού παρουσιάζεται σε μερικές περιπτώσεις το πρόσθετο θέμα της υπερανάπτυξης ζύμης (του μικροοργανισμού *Candida Albicans*), η οποία και ευνοείται από την κατανάλωση ζάχαρης. Συνεπώς, η πρόσληψη σακχάρων πρέπει να υποστεί περαιτέρω μείωση. Ευτυχώς, υπάρχουν κάποιες γλυκαντικές ουσίες οι οποίες δεν προάγουν την ανάπτυξη ζύμης και μπορούν να αντικαταστήσουν τα “ανεπιθύμητα” σάκχαρα σε μια διαίτα ελεύθερη ζύμης. Μεταξύ αυτών των γλυκαντικών περιλαμβάνονται οι<sup>75</sup>:

- (α) 100% παρθένα φαγώσιμη γλυκερίνη λαχανικών
- (β) στέβια
- (γ) ξυλιτόλη
- (δ) σουκραλόζη

Η γλυκερίνη λαχανικών αποτελεί ένα πηχτό, γλυκό, παχύρρευστο υγρό που προέρχεται από την καρύδα και είναι καλά ανεκτή από τους περισσότερους ανθρώπους. Δεν προάγει την ανάπτυξη ζύμης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γλυκαντικό για πολλά τρόφιμα. Είναι πιο εύκολο να χρησιμοποιηθεί σε συνταγές που απαιτούν κάποιο υγρό γλυκαντικό και να αντικαταστήσει το μέλι, τη μελάσα ή το σιρόπι σφεντάμου. Είναι λίγο γλυκύτερη από τη ζάχαρη και ίσως χρειαστεί λίγος πειραματισμός για την εύρεση της ποσότητας γλυκερίνης που είναι ισοδύναμη με την ποσότητα ζάχαρης που προτείνει μια συνταγή. Εάν, λοιπόν, χρησιμοποιηθεί για αντικατάσταση ζάχαρης θα πρέπει να μειωθεί λίγο η ποσότητα των υγρών συστατικών της συνταγής και να προστεθεί κάτι που θα καλύψει το κενό που άφησε η ζάχαρη (αναφορικά με τη μείωση του μάζας του μείγματος).

Η στέβια (*Stevia Rebaudiana*) αποτελεί ένα τροπικό, ποώδες φυτό που αναπτύσσεται στην Κεντρική και Νότια Αμερική, που παράγει κρυσταλλική, γλυκαντική ουσία 300 φορές γλυκύτερη από τη ζάχαρη. Η ουσία αυτή χρησιμοποιείται στη ζαχαροπλαστική, ως συμπλήρωμα διατροφής, αντικαθιστά τη ζαχαρίνη και την ασπαρτάμη, ενώ μπορεί να καταναλωθεί άφοβα και από τους διαβητικούς. Εκτός από τη χρήση της γλυκαντικής ουσίας τα φύλλα της στέβια μασιούνται χλωρά για δροσερή αναπνοή, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη βιομηχανία

τροφίμων και αναψυκτικών. Η στέβια συναντάται με πολλές μορφές. Το λευκό κονιορτοποιημένο εκχύλισμα ή το υγρό εκχύλισμα είναι πιθανά τα πιο χρήσιμα για οικιακή παρασκευή φαγητών. Τα πράσινα διατίθενται σε μορφή σκόνης, αλλά τείνουν να αποχρωματίζουν το φαγητό. Όλες οι μορφές της στέβιας είναι πιθανό να αφήνουν μια πικρή γεύση στο τέλος, ενώ αν χρησιμοποιηθεί πολύ ποσότητα θα δώσει μια αμυδρή γεύση γλυκόριζας.

Η ξυλιτόλη ανακαλύφθηκε από έναν Γερμανό χημικό το 1891 και έχει χρησιμοποιηθεί σαν γλυκαντικό σε αυτή τη χώρα για περίπου 40 χρόνια. Επεξεργασμένη σε μια λευκή κρυσταλλική σκόνη, η ξυλιτόλη είναι άοσμη. Έχει κερδίσει αυξανόμενη αποδοχή λόγω του ρόλου της στον περιορισμό της οδοντικής αλλοίωσης και χρησιμοποιείται συχνά ως γλυκαντικό σε τσίχλες. Έχει την ίδια γλυκύτητα και μάζα με τη ζάχαρη, περιέχοντας περίπου 30% λιγότερες θερμίδες, και χωρίς να αφήνει μεταγευματικά δυσάρεστη γεύση. Με άλλα λόγια μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ποσότητα που θα χρησιμοποιούνταν για τη ζάχαρη. Διαλύεται γρήγορα και προκαλεί μια ασυνήθιστη αλλά ευχάριστη αίσθηση δροσιάς στο στόμα. Είναι καλά ανεκτή από τους περισσότερους ανθρώπους και είναι κατάλληλη για δίαιτα ελεύθερη ζύμης.

Η σουκραλόζη αποτελεί ένα τεχνητό γλυκαντικό, παρασκευασμένο από τους Johnson & Johnson (εμπορικό όνομα Splenda). Ο Dr Roberts, συγγραφέας του βιβλίου Η Νόσος της Ασπαρτάμης έχει γράψει «Έρευνες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η σουκραλόζη προκαλεί συρρίκνωση του θύμου αδένου, διόγκωση του ήπατος και των νεφρών, νεφρική απολιθοποίηση, διάρροια, μειωμένο ρυθμό ανάπτυξης, μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων, άμβλωση και μειωμένο βάρος πλακούντα»<sup>93</sup>. Επειδή υπάρχουν ικανοποιητικά φυσικά υποκατάστατα ζάχαρης και η ασφάλεια του γλυκαντικού αυτού δεν είναι εξονυχιστικά ελεγμένη συστήνεται η αποφυγή του.

Υπάρχουν ποικίλοι τρόποι αναπλήρωσης της μειωμένης μάζας του μείγματος (λόγω αποφυγής της ζάχαρης), όπως η προσθήκη πίτουρου ρυζιού, αλεσμένων λιναρόσπορων, άγλυκης καρύδας ή σκόνης ασβεστίου. Η ξυλιτόλη είναι πρακτικότερη λύση, αφού δεν μειώνει τη μάζα του μείγματος. Ωστόσο, είναι αρκετά ακριβή. Η επιλογή του υποκατάστατου ζάχαρης είναι σίγουρα «οικογενειακή υπόθεση»... Στις συνταγές που ακολουθούν όπου αναφέρεται ζάχαρη, αυτή θα ήταν θεμιτό, και στην περίπτωση υπερανάπτυξης ζύμης απαραίτητο, να αντικατασταθεί από κάποιο από τα τρία υποκατάστατα που προαναφέρθηκαν.

Μέσω των γλυκών, που αρέσουν σε κάθε παιδί, μπορούν να προστεθούν στη διατροφή και θρεπτικά συστατικά τα οποία ένα αυτιστικό παιδί μπορεί να αρνείται να λάβει μέσω τροφών που αποτελούν τη βασική πηγή τους ή δε μπορεί να τα καταναλώσει λόγω της διαιτητικής

παρέμβασης που ακολουθεί. Έτσι, μπορεί να επιτευχθεί αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου μέσω σκόνης ασβεστίου (1-2κ.γλυκού στις ακόλουθες συνταγές), σουσαμιού (ή ταχίνι), σύκων, κτλ., αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης μέσω αυγών, υποκατάστατων γάλατος, κτλ., αύξηση της πρόσληψης απαραίτητων λιπαρών οξέων μέσω καρπών και σπόρων όπως λιναρόσπορων ή μέσω εμπλουτισμένου φυτικού βουτύρου, κτλ..

### **Αντί για Brownies**

Η γεύση τους μοιάζει με αυτή των brownies και η θερμιδική τους αξία είναι χαμηλότερη.

#### **Υλικά**

- 2/3 κούπας ζάχαρη (ή ισοδύναμη ποσότητα γλυκερίνης)
- 1/3 κούπας CF φυτικό βούτυρο
- 2κ.σούπας νερό
- 360γρ CF τεμαχισμένη ημίγλυκη σοκολάτα
- 2αυγά
- 1κ.γλ. βανίλια
- ¾ κούπας GF μείγμα αλεύρων
- ¼ κ. γλ. Μαγειρική σόδα
- 1κ.γλ. ξανθανικό κόμμι

#### **Εκτέλεση**

Αναμειξτε τη ζάχαρη, το φυτικό βούτυρο και το νερό σε μια μικρή κατσαρόλα και αφήστε τα να πάρουν μια βράση. Απομακρύνετε τα από τη φωτιά και προσθέστε τη σοκολάτα. Ανακατέψτε μέχρι να λιώσει η σοκολάτα. Χτυπήστε ένα ένα τα αυγά και προσθέστε τη βανίλια. Ανακατέψτε τα υπόλοιπα υλικά και μετά προσθέστε τα στο μείγμα της σοκολάτας. Ρίξτε το μείγμα σε ένα αλειμμένο με λίγο φυτικό βούτυρο ταψί και ψήστε στους 300° C για 30-35 λεπτά. Μην τα παραψήσετε.

## **Μπισκότα με σουσάμι**

Η ποσότητα γλυκαντικής ουσίας σε αυτή τη συνταγή είναι μειωμένη, ενώ το σουσάμι προσφέρει μια καλή πηγή ασβεστίου.

### **Υλικά**

- ½ κούπα φυτικό βούτυρο
- ¼ κούπας ζάχαρη (ή ισοδύναμη ποσότητα γλυκερίνης)
- ¼ κούπας μαύρη ζάχαρη, συσκευασμένη
- 2 αυγά
- 1 κ.γλ. βανίλια
- 2 κούπες μείγμα GF αλεύρων
- 2 κ. γλ. μαγειρική σόδα
- ¼ κ. γλ. αλάτι (προαιρετικά)
- ½ κούπας σουσάμι
- 2 κ. γλ. ξανθανικό κόμμα
- Επιπλέον σουσάμι για επικάλυψη
- Υποκατάστατο γάλατος

### **Εκτέλεση**

Αναμείξτε το φυτικό βούτυρο με τη ζάχαρη, ώστε να σχηματιστεί κρέμα. Προσθέστε τα αυγά και τη βανίλια και χτυπήστε καλά με το μίξερ. Αφού αναμείξετε τα ξηρά υλικά, προσθέστε τα στην κρέμα ανακατεύοντας καλά. Στη συνέχεια προσθέστε το σουσάμι και ξαναανακατέψτε. Πλάστε μικρά, οβάλ κουλουράκια. Βυθίστε τα στο υποκατάστατο γάλατος και στη συνέχεια ραντίστε με το επιπλέον σουσάμι. Τοποθετήστε τα σε ελαφρά αλειμμένο ταψί και ψήστε για 15 λεπτά στους 350°C (ή μέχρι να πάρουν χρώμα).



## **Εύκολο Αμυγδαλωτό**

Πολύ εύκολα στην παρασκευή τους και μπορούν να προστεθούν κομμάτια CF σοκολάτας. Απαραίτητη είναι η χρήση λαδόκολλας, διαφορετικά είναι πολύ πιθανό να κολλήσουν.

### **Υλικά**

- 1  $\frac{3}{4}$  κούπας άγλυκη καρύδα, θρυμματισμένη
- $\frac{1}{2}$  κούπα ζάχαρη (ή ισοδύναμη ποσότητα γλυκερίνης)
- 1 (ή 2) ασπράδια αυγού

### **Εκτέλεση**

Αναμείξτε την καρύδα με τη ζάχαρη και προσθέστε ένα ασπράδι αυγού. Αρχικά προσθέστε μόνο το ένα ασπράδι και αν στην πορεία δείτε ότι είναι στεγνό προσθέστε και το δεύτερο. Το μείγμα πρέπει να είναι κολλώδες, όχι ρευστό. Με ένα κουτάλι της σούπας ρίξτε κυκλικές δόσεις του μείγματος σε ταξί με λαδόκολλα. Ψήστε στους 350°C μέχρι να πάρουν ελαφρύ χρώμα, περίπου για 12 λεπτά δηλαδή.

## **Κέικ σοκολάτας**

Το κέικ αυτό δεν περιέχει γλουτένη και καζεΐνη και επιπλέον είναι πολύ νόστιμο και εύκολο στην παρασκευή.

### **Υλικά**

- 1κούπα λευκό ρυζάλευρο
- ½ κούπα άλευρο sorghum (ζαχαρόχορτο)
- 1κούπα ζάχαρη (ή ισοδύναμη ποσότητα γλυκερίνης)
- ½ κούπα σκόνη κακάο
- ½ κ. γλ. αλάτι
- 1κ. γλ. μαγειρική σόδα
- 1κ. γλ. ξανθανικό κόμμι
- ½ κούπα ελαιόλαδο
- ½ κούπα υποκατάστατο γάλατος
- ½ κούπα ζεστό νερό
- 2κ. γλ. CF βανίλια

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350°C. Αναμείξτε όλα τα ξηρά υλικά και ανακατέψτε. Στη συνέχεια προσθέστε τα υγρά υλικά και ανακατέψτε μέχρι το μείγμα να γίνει ομοιόμορφο.

Ρίξτε το μείγμα σε ένα ταψί αλειμμένο με φυτικό βούτυρο και λίγο αλεύρι. Ψήστε για 30 λεπτά (κάντε το τεστ με το μαχαίρι). Εάν φτιάξετε ατομικά κείκκια φόρμας, ψήστε για 20-25λεπτά.

## **Τραγανά μήλα**

Αυτή η τραγανή γαρνιτούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για άλλα φρούτα, ενώ η ζάχαρη μπορεί να περιορισθεί περαιτέρω.

### **Υλικά**

- ½ κούπα μείγμα GF αλεύρων
- ½ κούπα μαύρη ζάχαρη
- 1κ. γλ. ξανθανικό κόμμι
- 1κ.γλ κανέλα
- ½ κούπα CF φυτικό βούτυρο, κρύο
- 2κούπες νιφάδες ρυζιού
- 8κούπες μήλα, ξεφλουδισμένα και κομμένα σε φέτες

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350°C.

Αναμείξτε σε ένα μέτριο μπολ το αλεύρι με το ξανθανικό κόμμι, τη ζάχαρη και την κανέλα. Προσθέστε το βούτυρο και με ένα μίξερ χτυπήστε το μείγμα μέχρι το βούτυρο να κατανεμηθεί ομοιόμορφα.

Τοποθετήστε τις φέτες μήλου σε ένα ταψί. Γαρνίρετε με το μείγμα που ετοιμάσατε και ψήστε για 35 με 40 λεπτά (ή μέχρι να μαλακώσουν τα μήλα).

## **Κέικ με Σταφίδες**

Το κέικ αυτό αποτελεί ιδανική επιλογή γλυκού και συνδυάζεται υπέροχα με 1κρύο ποτήρι υποκατάστατο γάλατος. Αντί των σταφίδων μπορούν κάλλιστα να χρησιμοποιηθούν αποξηραμένα φρούτα της επιλογής σας.

### **Υλικά**

- 1κούπα σταφίδες (ή άλλο αποξηραμένο φρούτο)
- 2κούπες νερό
- ½ κούπα CF φυτικό βούτυρο
- 1κούπα μείγμα CF αλεύρων
- ¾ κούπας άλευρο sorghum (ζαχαρόχορτο)
- 2κ.γλ. ξανθανικό κόμμα
- 1/2κ. γλ. ζάχαρη
- 1/2κ. γλ. αλάτι
- 1κ. γλ. μαγειρική σόδα
- 1κ. γλ. κανέλα
- 1/2κ.γλ. μοσχοκάρυδο (κατά προτίμηση φρεσκοτριμμένο)
- 1κ.γλ. βανίλια
- 1/2κούπα ψιλοκομμένα καρύδια

### **Εκτέλεση**

Προθερμαίνετε το φούρνο στους 350°C.

Αφήστε το νερό να πάρει μια βράση και προσθέστε τις σταφίδες. Απομακρύνετε από τη φωτιά και αφήστε τις σταφίδες να μουσκέψουν για 10 περίπου λεπτά. Αφήστε τις να κρυώσουν. Προσθέστε όλα τα υπόλοιπα υλικά στο νερό με τις σταφίδες και ανακατέψτε καλά. Ψήστε σε ταψί για 30 με 35 λεπτά (κάντε το τεστ με το μαχαίρι).

## Συμπεράσματα

Ο αυτισμός αποτελεί μια διαβρωτική νευροαναπτυξιακή διαταραχή (PDD) με μεγάλη ετερογένεια συμπεριφορικών, κλινικών και βιοχημικών ανωμαλιών. Χαρακτηρίζεται από ανεπάρκειες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, την επικοινωνία και τη γλώσσα, καθώς και από στερεότυπο μοτίβο συμπεριφορών με στενό εύρος ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται μέσω συμπεριφορικής και γνωσιακής αξιολόγησης (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV, 4<sup>η</sup> έκδοση), αφού δεν έχει αναγνωρισθεί ως τώρα κάποια διαγνωστική εξέταση. Η διάγνωση γίνεται συνήθως στην πρώιμη εμβρυϊκή ηλικία, με το 1/3 των περιπτώσεων να εμφανίζουν “αυτισμό παλινδρόμησης”- οπότε το σύνδρομο εμφανίζεται καθυστερημένα (σε ηλικία 18-24 μηνών) με μια φαινομενικά φυσιολογική πρότερη ανάπτυξη. Η αναλογία εμφάνισης του συνδρόμου είναι 4 αγόρια: 1 κορίτσι, για άγνωστο προς το παρόν λόγο. Η ανάγκη κατανόησης των αιτιών του αυτισμού και της υποκείμενης παθοφυσιολογίας του έχει γίνει εντονότερη, αφού ο αριθμός νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων έχει παρουσιάσει αξιοσημείωτη αύξηση τα τελευταία χρόνια, και υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε 4-6: 1000 παιδιά.

Τα νευροπαθολογικά ευρήματα υποδεικνύουν μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων με επακόλουθη υποξία, αλλά και ενεργοποίηση διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών συγκριτικά με μη αυτιστικά άτομα, υποδηλώνοντας διαφορετικές διαμορφώσεις εγκεφαλικού κυκλώματος (σύμφωνα με PET, SPECT και fMRI μελέτες ενεργοποίησης). Ωστόσο, δεν έχει ανιχνευθεί ακόμη αν η σχέση αυτών των παθολογικών ευρημάτων σχετίζεται αιτιολογικά με τον αυτισμό. Η αιτιολογία του αυτισμού παραμένει άγνωστη. Μόνο το 10% των αυτιστικών περιπτώσεων είναι γνωστό ότι οφείλονται σε συνυπάρχουσες διαταραχές γενετικής προέλευσης, όπως το σύνδρομο εύθραυστου X, το σύνδρομο Angelman, η οζώδης σκλήρωση, το σύνδρομο Down, η φαινυλκετονουρία, και εγκεφαλίτιδα οφειλόμενη σε ερπητοϊό. Για το υπόλοιπο 90% δεν έχει αναγνωρισθεί κάποια συγκεκριμένη αιτία εμφάνισης του συνδρόμου. Πάντως, η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας καταδεικνύει ότι πρόκειται για ένα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σύνδρομο, που εμπλέκει την αλληλεπίδραση πολυάριθμων γονιδίων (ποικίλλουσας ευπάθειας), με επιγενετικές επιδράσεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Άποψη που υποστηρίζεται και από την ποικιλία των φαινοτύπων του αυτισμού.

Η ύπαρξη πολυγονιδιακά καθοριζόμενης κληρονομικότητας προκύπτει από το γεγονός ότι το ποσοστό επανεμφάνισης αυτισμού σε αμφιθαλή αδέρφια αυτιστικών παιδιών είναι 2-8%, που είναι πολύ υψηλότερο (50-100φορές) από το ποσοστό εμφάνισης του αυτισμού στο γενικό πληθυσμό, και ταυτόχρονα πιο χαμηλό από το αντίστοιχο ποσοστό για μονογονιδιακές ασθένειες. Περαιτέρω υποστήριξη αυτής της άποψης παρέχεται από έρευνες διδύμων, όπου η συμφωνία για τον κλασσικό αυτισμό στα μονοζυγωτικά δίδυμα φτάνει το 92% , ενώ στα διζυγωτικά μόλις το 10%. Δυστυχώς η ταυτότητα και ο αριθμός των γονιδίων που εμπλέκονται παραμένουν άγνωστα. Το γεγονός ότι πρόσφατα καταδείχθηκε δεκαπλάσια συχνότητα μονοζυγωτικών διδύμων στον αυτιστικό πληθυσμό συγκριτικά με τις υψηλότερες πληθυσμιακές συχνότητες που θα ήταν αναμενόμενες, οδήγησε στην υπόθεση ότι ο ρόλος των γονιδίων στον αυτισμό ίσως να υπερτονίστηκε. Ταυτόχρονα, εφόσον το ένα τρίτο των παιδιών με αυτισμό φαίνεται να εμφανίζει παλινδρόμηση σε ηλικία 2 ετών (με προηγούμενα φαινόμενη φυσιολογική ανάπτυξη), γονείς και επαγγελματίες υγείας προτείνουν μια συσχέτιση των αυτιστικών συμπτωμάτων με κάποια χρονολογικά σχετιζόμενα “περιβαλλοντικά συμβάντα”. Αν και δεν έχει αναγνωριστεί ακόμη κάποιος περιβαλλοντικός αιτιολογικός παράγοντας, ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία του αυτισμού θεωρείται σημαντικός.

Ένας μεγάλος αριθμός βιοχημικών ανωμαλιών παρατηρείται στα άτομα με αυτισμό. Η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας οδήγησε στην αναγνώριση των πιο επικρατών. Η σύγκριση των ερευνών που έλεγξαν την πιθανότητα σύνδεσης του μηχανισμού αυτών των ανωμαλιών με την εμφάνιση του αυτισμού, κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Ο έλεγχος της ικανότητας σούλφωσης και σουλφοξειδωσης στον αυτιστικό πληθυσμό κατέδειξε ότι αυτές οι δύο λειτουργίες είναι εξασθενημένες (McFadden 1996, Waring 1993, Waring 1997) και συνεπώς η ικανότητα απέκκρισης εξωγενών και ενδογενών ουσιών υποσκάπτεται. Οι συστηματικές αδυναμίες σούλφωσης στον αυτιστικό πληθυσμό απειλούν την σταθερότητα των συστημάτων κατεχολαμινικών νευροδιαβιβαστών, την ακεραιότητα του εντερικού τοιχώματος και αυξάνουν την ευπάθεια σε υπερφόρτωση από μολυσματικά ξένα σώματα (όπως χημικά) ή ουσίες προερχόμενες από την τροφή (π.χ. φαινολικά συστατικά). Συμπερασματικά, συστήνεται ο έλεγχος της ικανότητας σούλφωσης (τεστ παρακεταμόλης) και σουλφοξειδωσης (τεστ SCMC) στον αυτιστικό πληθυσμό. Εάν αυτές βρεθούν εξασθενημένες κάποια από τα αυτιστικά συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν μετά από κατάλληλη παρέμβαση.

- Υψηλότερο ποσοστό χαλκού:ψευδαργύρου σε σχέση με ομάδες ελέγχου σημειώθηκε σε μεγάλο ποσοστό αυτιστικών ασθενών (Walsh W. et al. 2002, Bradstreet et Kartzinel). Συστήνεται έλεγχος των επιπέδων χαλκού και ψευδαργύρου και ανάλογη παρέμβαση σε περίπτωση ανισορροπίας (π.χ. αποφυγή συμπληρωμάτων μετάλλων που περιέχουν χαλκό, συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου).
- Κάποιες πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν αυξημένο ποσοστό ανωμαλιών στο μεταβολισμό του γλουταμινικού στον αυτισμό, τις οποίες και έχουν συσχετίσει με τον κίνδυνο εμφάνισης κρίσεων και τις εγκεφαλικές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στο σύνδρομο (Hussman J. P. 2001, Fatemi, S.H. 2002). Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να είναι πρωτογενείς και γονιδιακής προέλευσης, προωθούμενες από δευτερεύοντες παράγοντες όπως το άγχος ή ένα μείγμα τέτοιων παραγόντων. Οι αντι-γλουταμινικοί παράγοντες λαμβάνουν αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον δυνητικό τους ρόλο στη διαχείριση του αυτισμού<sup>17</sup>.
- Γενετικές διαφορές στο μεταβολισμό τρυπτοφάνης έχει υποδειχθεί ότι μπορεί να (Chugani D.C. 2004, Coon H. et al. 2005) παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη αυτισμού (Chugani D.C. 2004) αλλά και να αποτελούν την υποκείμενη αιτία για τις ποικίλες αντιδράσεις στα SSRIs, οι οποίες αναφέρονται στην κλινική βιβλιογραφία. Οι Mc Dougle et al κατέδειξαν ότι με την ελάττωση της τρυπτοφάνης σε ενήλικες με αυτισμό μπορούσαν να επιφέρουν αξιοσημείωτες αλλαγές στη συμπεριφορά- σημαντική αύξηση σε συμπεριφορές όπως περιστροφή, κοφτό χτύπημα, αυτοχτύπημα, περπάτημα στα δάχτυλα των ποδιών (p=0,5). Καθώς η τρυπτοφάνη αποτελεί την τροφικής προέλευσης πρόδρομη ουσία μιας μεγάλης ποικιλίας βιολογικά δραστικών ουσιών, όπως η σεροτονίνη, η μελατονίνη και το οξο-βουτανοϊκό οξύ, ο ρόλος αυτής της μεταβολικής οδού στον αυτισμό απαιτεί πιο λεπτομερή ανάλυση.
- Έλλειψη της βιταμίνης B12 μπορεί να εμφανιστεί για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένης της εμμονής της μητέρας σε μια χορτοφαγική διαίτα κατά την εγκυμοσύνη και κατά τον θηλασμό (Casella E.B. 2005), ή μέσω μιας αυστηρής χορτοφαγικής διαίτας (Cundiff D.K. & Harris W. 2006). Μια γενετική βάση κάποιων μορφών της B12-εξαρτώμενης μεθυλομαλονικής οξέωσης έχει πλέον αναγνωριστεί (Dobson C.M. 2002). Υπάρχουν καλά αναγνωρισμένες δευτερογενείς νευρολογικές-ψυχιατρικές διαταραχές, της μη φυσιολογικής ενδοκυτταρικής σύνθεσης της αδενουλο-

κοβαλαμίνης και της μεθυλοκοβαλαμίνης, η οποία συνιστά ενδογενές λάθος του μεταβολισμού (Roze E. et al. 2003).

- Μη φυσιολογικός μεταβολισμός στερολών έχει υποστηριχθεί από αρκετές έρευνες (Bell 2004, Clark-Taylor T. & Clark-Taylor B.E. 2004). Ενώ, η υπόθεση ότι τέτοιες ανωμαλίες εμπλέκονται σε κάποιους τύπους του φάσματος αυτιστικής διαταραχής δεν έχει επιβεβαιωθεί. Περαιτέρω έλεγχος αυτής της υπόθεσης, και καλά δομημένες έρευνες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης με απαραίτητα λιπαρά οξέα στον αυτισμό κρίνονται αναγκαία και πολλά υποσχόμενα.
- Σύμφωνα με έρευνες (James J. et al. 2004, Sakamoto A. et al. 2001, Delvin EE. et al. 2000), το μεταβολικό προφίλ πολλών αυτιστικών παιδιών είναι σύμφωνο με ανεπαρκή ικανότητα μεθυλίωσης (σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό SAM έναντι SAH) και αυξημένο οξειδωτικό στρες (σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό οξειδοαναγωγής της μειωμένης γλουταθειόνης προς οξειδωμένη γλουταθειόνης). Χαρακτηριστική είναι η κανονικοποίηση της μεταβολικής ανισορροπίας στα αυτιστικά παιδιά της έρευνας των James J. et al. (2004) μετά από δοκιμή διατροφικής παρέμβασης με φολικό οξύ, βεταΐνη και μεθυλοκοβαλαμίνη. Ενώ σε διευρυμένη έρευνα, οι ίδιοι ερευνητές ανίχνευσαν διαφορές στη συχνότητα αλληλόμορφων και /ή σε σημαντικές γονιδιακές αλληλεπιδράσεις για σχετικά γονίδια. και επιβεβαιώθηκε ότι μια αυξημένη ευπάθεια στο οξειδωτικό στρες (ενδογενές ή περιβαλλοντικό) ενδέχεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη και την κλινική εικόνα του αυτισμού.

Η αδυναμία αναγνώρισης κάποιας συγκεκριμένης αιτίας του αυτιστικού συνδρόμου έχει σαν αποτέλεσμα την έλλειψη κάποιας αποδεδειγμένα αποτελεσματικής μεθόδου παρέμβασης. Αυτό με τη σειρά του έχει οδηγήσει στην εφαρμογή ποικίλων τύπων παρεμβάσεων με αμφισβητούμενη αποτελεσματικότητα. Μπορούν να διακριθούν σε συμβατικές και σε συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες.

Οι συμβατικές θεραπείες περιλαμβάνουν την συμβατική ιατρική (συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής) και τη συμπεριφορική προσέγγιση, και στοχεύουν τα συμπτώματα του αυτισμού. Η κατανόηση της κατάλληλης χρήσης των φαρμάκων είναι κατά κάποιον τρόπο περιορισμένη εξαιτίας της μεγάλης φάσματος ενδείξεων και συμπτωμάτων του αυτισμού, της έλλειψης αξιόπιστων οργάνων μέτρησης των επιδράσεων της φαρμακευτικής αγωγής, τον περιορισμένο αριθμό διπλά τυφλών ερευνών και της μικρής διάρκειας των φαρμακευτικών δοκιμών. Μπορούν να έχουν οφέλη σε κάποιο αυτιστικό παιδί με ακραίες και /ή προκλητικές



συμπεριφορές, ιδίως τα ψυχοδιεγερτικά σε κάποια παιδιά με προϋπάρχουσα ADHD και τα SSRIs στην βοήθεια κάποιων παιδιών με εμμονές/ αυτοκαταναγκασμούς. Πάντως, η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να υπόκειται πάντα σε εντατική αξιολόγηση και να ζυγίζονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της πριν γίνει έναρξη ή για να αποφασιστεί η συνέχιση της. Τέλος, η έγκαιρη και εντατική επανορθωτική (θεραπευτική) εκπαίδευση που κατευθύνεται ταυτόχρονα στις συμπεριφορικές και επικοινωνιακές διαταραχές έχει αναγνωρισμένη αξία στην βελτίωση των αυτιστικών συμπτωμάτων. Οι γονείς χρειάζονται διαχρονικά τη συμβουλή των ειδικών και, σαφώς, υποστήριξη. Επίσης, χρήζουν ειδικής καθοδήγησης στο πώς να χειρίζονται τον θυμό και την τυχόν καταστροφική συμπεριφορά του παιδιού τους, καθώς και εκμάθησης χρήσιμων τεχνικών ώστε να οργανώνουν τα παιδιά και να τα απασχολούν ώστε να ελαχιστοποιούνται οι επιζήμιες συνέπειες στην οικογένεια.

Από την άλλη πλευρά, οι συμπληρωματικές και εναλλακτικές θεραπείες (Conventional and Alternative Medicine, CAM) περιλαμβάνουν τις βιολογικές ή βιοϊατρικές θεραπείες και τις μη βιολογικές θεραπείες, και στοχεύουν στην αντιμετώπιση των αιτιών του αυτισμού. Στις βιολογικές CAM συγκαταλέγεται και η διατροφική παρέμβαση η οποία είναι ιδιαίτερα δημοφιλής, μιας και αναφέρεται ως πολλά υποσχόμενη στον αυτισμό και πιστεύεται ότι είναι κενή παρενεργειών/ κινδύνων. Μέσω ποικίλων διατροφικών παρεμβάσεων στοχεύεται η ρύθμιση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος, του ανοσοποσοποιητικού συστήματος και των νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων. Μεταξύ των θεραπειών που ασχολούνται με τον αυτισμό, υπάρχει ισχυρή συμφωνία ότι η ρύθμιση της δίαιτας και του γαστρεντερικού συστήματος αποτελούν το απαραίτητο στάδιο για την επιτυχία άλλων μεθόδων, και για το λόγο αυτό έρχεται πρώτο<sup>92</sup>. Σύμφωνα με μαρτυρίες γονέων, με μια αυστηρή ρύθμιση της διατροφής παρατηρούν βελτίωση του παιδιού τους, ενώ όταν οι διαιτητικοί περιορισμοί χαλαρώνουν, το παιδί συχνά παρουσιάζει επιδείνωση. Η πρόσφατη αναγνώριση του άξονα εντέρου-ανοσοποιητικού-εγκεφάλου στην παθολογία παρέχει περαιτέρω υποστήριξη αυτής της προτεραιότητας (Gershon MD 1998). Επιπλέον, η παρέμβαση αυτή ακόμη και στην περίπτωση που δε φανεί χρήσιμη στη βελτίωση του αυτισμού, μέσω ατομικά σχεδιασμένων διατροφικών πλάνων μπορεί να εξασφαλίσει μια καλή διατροφική κατάσταση, με επάρκεια στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, που θα αποτρέψει ή θα αντιμετωπίσει τυχόν διατροφικές ελλείψεις και θα βελτιώσει τις λειτουργίες και άμυνες του οργανισμού. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον συστηματικό έλεγχο και την προσαρμογή των συστάσεων όποτε αυτό κριθεί απαραίτητο.

Η προτεινόμενη διατροφική προσέγγιση θεραπείας του αυτισμού αποτελεί ουσιαστικά μια ομάδα από παρεμβάσεις, η σειρά των οποίων θα πρέπει πάντα να καθορίζεται με βάση το ιστορικό του κάθε αυτιστικού παιδιού, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του, τα αποτελέσματα των εξετάσεων στις οποίες έχει υποβληθεί και τις συστάσεις του θεράποντα ιατρού του. Είναι σημαντικό να ακολουθηθεί μια σειρά στις παρεμβάσεις που θα δοκιμαστούν και να μην εφαρμόζονται ταυτόχρονα. Και αυτό γιατί πρώτον, οι περισσότερες από αυτές είναι από τη φύση τους δύσκολες στην εφαρμογή τους και απαιτούν πολύ προσπάθεια, και δεύτερον γιατί μόνο μεμονωμένες ή σε επιλεγμένους συνδυασμούς μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για την αιτιολογία του συνδρόμου. Ζωτικής σημασίας είναι ο έλεγχος της επίδρασης της κάθε θεραπείας στη συμπεριφορά του παιδιού, αλλά και μέσω συγκεκριμένων εξετάσεων όπου αυτό είναι εφικτό.

Η σύνοψη των προτεινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες αφορούν τη διατροφή ή απαιτούν τη συμμετοχή της, περιλαμβάνει με προτεινόμενη σειρά (χωρίς να αποτελεί εξατομικευμένη σύσταση) :

- Εξατομικευμένο Διατροφικό Σχήμα Παρέμβασης

Μια ισορροπημένη διαίτα που θα περιλαμβάνει την απαραίτητη ποσότητα ενέργειας και όλων των θρεπτικών συστατικών- σύμφωνα με τις εξατομικευμένες ανάγκες του κάθε παιδιού- αποτελεί την αρχή μιας καλής διατροφικής κατάστασης, που επιτρέπει στον οργανισμό την βέλτιστη δυνατή λειτουργία και ανατρέπει τυχόν ελλείψεις (πιθανά αίτια κάποιων συμπτωμάτων). Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην αποφυγή τεχνητών χρωστικών, τεχνητών αρωματικών ουσιών και συντηρητικών που μπορούν να ερεθίσουν μερικά ευαίσθητα άτομα, προκαλώντας συμπεριφορικά και άλλα προβλήματα (Δίαιτα του Feingold).

- Τροφικές Αλλεργίες

Ο αποκλεισμός αλλεργιογόνων τροφίμων από τη διατροφή μπορεί να καταλήξει σε μια μεγάλη ποικιλία βελτιώσεων σε κάποια παιδιά, ιδίως όσο αναφορά τη συμπεριφορά και την ικανότητα συγκέντρωσης (Lucarelli et al. 1995, Bock et Atkins 1990). Μερικές τροφικές αλλεργίες (όπως η αλλεργία στα φιστίκια) φαίνεται να μην υποχωρούν ποτέ, ενώ άλλες μπορεί να υποχωρήσουν όταν το έντερο θεραπευθεί και / ή το ανοσοποιητικό σύστημα ρυθμιστεί. Όταν επιβεβαιώνονται τροφικές αλλεργίες, τα εν λόγω τρόφιμα θα πρέπει να αποκλειστούν ολοκληρωτικά ή να δοκιμάζονται μόνο περιστασιακά.

- Δίαιτα Ελεύθερη Γλουτένης και/ ή Καζεΐνης

Η γλουτένη και η καζεΐνη, μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή ειδικά πεπτίδια που προκύπτουν από αυτές μπορούν να προσδεθούν σε υποδοχείς οπιοειδών του εγκεφάλου, και δυνητικά να έχουν επίδραση στην συμπεριφορά (όπως η μορφίνη), προκαλώντας προβλήματα που περιλαμβάνουν διαταραχές ύπνου, αδυναμία συγκέντρωσης και επιθετική συμπεριφορά (Reichelt et al. 1981). Τα εν λόγω προβλήματα φαίνεται να οφείλονται σε αδυναμία του πεπτικού σωλήνα να πέψει πλήρως τα προερχόμενα από τη γλουτένη και την καζεΐνη πεπτίδια ή σε φλεγμονή του εντέρου, που επιτρέπει στα πεπτίδια της γλουτένης και της καζεΐνης να εισέλθουν στην αιματική κυκλοφορία και να φτάσουν στους υποδοχείς οπιοειδών του εγκεφάλου. Μια δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και καζεΐνης φαίνεται να επιφέρει βελτίωση στη συμπεριφορά ατόμων με αυτισμό (Knivsberg AM. et 2001, Knivsberg AM. et al. 2002).

- Άλλες δίαιτες

#### Δίαιτα Συγκεκριμένων Υδατανθράκων

Ο στόχος της SCD είναι η απομάκρυνση όλων των υδατανθρακικών πηγών με μέγεθος που δεν επιτρέπει την είσοδο στην αιματική κυκλοφορία. Με τον τρόπο αυτό επιχειρεί να θανατώσει την ζύμη και τα βακτήρια του εντέρου που παρουσιάζουν υπερανάπτυξη και ως εκ τούτου να μειώσει τη δυσαπορρόφηση, να επιφέρει ισορροπία στην εντερική χλωρίδα και να βοηθήσει την επανάκαμψη του γαστρεντερικού. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής, παρά μόνο ανέκδοτες αναφορές. Οι γιατροί του προγράμματος DAN! (Defeat Autism Now) υποστηρίζουν ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση έχει σημειώσει περίπου 100% επιτυχία<sup>77</sup>. Με εντατική παρακολούθηση και κατάλληλες συστάσεις από ειδικό διατροφολόγο η δίαιτα αυτή ακόμη και αν δεν επιφέρει βελτίωση των συμπτωμάτων, θα επαναφέρει την ισορροπία της εντερικής χλωρίδας.

Μετά την απομάκρυνση γλουτένης και καζεΐνης από τη δίαιτα είναι δυνατό να ανιχνευθούν δυσανεξίες σε άλλα τρόφιμα ή συστατικά τους με ποιο συχνά το καλαμπόκι και τη σόγια. Δίαιτα περιορισμού τους θα βοηθήσει.

- Συμπληρώματα Βιταμινών / Μετάλλων

Στην περίπτωση αδυναμίας ρύθμισης της διατροφικής πρόσληψης ώστε οι ποσότητες των μετάλλων και βιταμινών να είναι επαρκείς ή σε περίπτωση ελλείψεων, συνίσταται η ρύθμιση

τους μέσω συμπληρωμάτων. Ιδίως η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης B12, σύμφωνα με τους *Wakefield et al* ενδέχεται να βοηθήσει στη βελτίωση αυτιστικών συμπεριφορών.

- Μεγα-δόση Βιταμίνης Β6 και Μαγνησίου

Υπάρχουν περισσότερες από 20 έρευνες για τη χορήγηση βιταμίνης Β6 με Μαγνήσιο, περιλαμβανομένων 12 διπλά τυφλών, με placebo ελεγχόμενες έρευνες, καθιστώντας τη μια από τις πιο μελετημένες προτεινόμενες θεραπείες για τον αυτισμό. Σχεδόν όλες αυτές οι έρευνες κατέληξαν ότι το 45 με 50% των παιδιών και ενηλίκων με αυτισμό επωφελήθηκαν από τη συμπληρωματική χορήγηση μεγάλης δόσης βιταμίνης Β6 με Μαγνήσιο.

- Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα

Χαμηλά επίπεδα απαραίτητων λιπαρών οξέων σχετίζονται με μια ευρεία γκάμα ψυχολογικών διαταραχών, περιλαμβανομένων των: κατάθλιψη, κατάθλιψη λοχίας, διπολικό (μανία / κατάθλιψη) και σύνδρομο Rett (ομοιάζει στον αυτισμό). Δύο δημοσιευμένες έρευνες υπέδειξαν ότι παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Vancassel et al. 2001, Bell et al. 2002). Μια μικρή διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη αντιστοιχισμένη με το δείγμα placebo-ελεγχόμενη πιλοτική μελέτη για τα ω-3 λιπαρά οξέα σε αυτιστικά παιδιά παρέχει στοιχεία για μια σημαντική επίδραση στην υπερδραστηριότητα και τις στερεοτυπικές συμπεριφορές σε αυτόν τον πληθυσμό (Amminger G.P. 2006).

- Άλλα ωφέλιμα θρεπτικά συστατικά

Αν και το πιο σύνηθες όφελος διμεθυλογλυκίνης αφορά το λόγο, η συμπεριφορά ενδέχεται επίσης να βελτιωθεί. Οι κρίσεις έχει φανεί να βελτιώνονται, και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αφού το ένα τρίτο των ατόμων με ASD έχει εμφανίσει κρίσεις μέχρι να ενηλικιωθεί.

- Πεπτικά Ένζυμα

Η χρήση των πεπτικών ενζύμων συστήνεται σε συνδυασμό με ειδικές δίαιτες, και δε θα πρέπει να αντικαθιστούν τις δίαιτες αυτές. Εάν κάποιο παιδί έχει πρόβλημα πέψης του σίτου ή των γαλακτοκομικών προϊόντων, είναι καλύτερο να τα αποφεύγει και να χρησιμοποιεί πεπτικά ένζυμα προληπτικά έναντι απρόβλεπτων εκθέσεων στα εν λόγω συστατικά.

- Εντερική Λειτουργία

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας ο αυξημένος επιπολασμός γαστρεντερικών συμπτωμάτων από το έντερο δεν έχει αποδειχθεί για το γενικό πληθυσμό των αυτιστικών ατόμων. Ωστόσο, είναι αδιαμφισβήτητο ότι συμπτώματα από το γαστρεντερικό συναντώνται σε αυτιστικά άτομα και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Κάποια παιδιά με αυτισμό φαίνεται να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ωφέλιμων βακτηρίων, και υψηλά επίπεδα βλαβερών βακτηρίων και ζύμης (δυσβίωση). Φαίνεται ότι ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης αυτών των προβλημάτων είναι ο συνδυασμός μιας μυκητοκτόνου δίαιτας, αντιμυκητοκτόνων φαρμάκων (στην περίπτωση παρουσίας ζύμης) και προβιοτικών, δηλαδή ωφέλιμων βακτηρίων. Αυτά μπορούν να βοηθήσουν την αποκατάσταση της φυσιολογικής εντερικής λειτουργίας.

- Μυκητοκτόνα
- Προβιοτικά
- Πεπτικά Ένζυμα

- Αμινοξέα

Μερικά παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλή ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών και κάποια έχουν πεπτικές διαταραχές που περιορίζουν την ικανότητά τους να διασπάσουν την πρωτεΐνη σε αμινοξέα. Και τα δύο αυτά προβλήματα μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια αμινοξέων. Η συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων είναι απαραίτητη σε αυτή την περίπτωση.

- Μελατονίνη

Τα προβλήματα ύπνου ενδεχόμενα έχουν μια ισχυρή σύνδεση με εντερικά προβλήματα και αναφέρεται ότι η θεραπεία του εντέρου φαίνεται να μειώνει πολλά από αυτά. Ωστόσο εάν αυτά συνεχιστούν, η συμπληρωματική χορήγηση μελατονίνης μπορεί να βοηθήσει.

- Θυρεοειδικά Συμπληρώματα

Εάν τα επίπεδα ιωδίου είναι χαμηλά, η συμπληρωματική χορήγηση ιωδίου μπορεί να αποτελεί την αρχική παρέμβαση. Εάν με τον τρόπο αυτό δεν ομαλοποιηθούν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, υπάρχει η επιλογή της χορήγησης θυρεοειδικών συμπληρωμάτων. Συστήνεται η χορήγηση φυσικών θυρεοειδικών συμπληρωμάτων προερχόμενων από ζώα, ενώ δε συστήνονται τα συνθετικά συμπληρώματα, μιας και δεν είναι ολοκληρωμένα.

- Σούλφωση

Κάποια παιδιά με αυτισμό έχουν χαμηλά επίπεδα θεικών στο σώμα τους εξαιτίας μιας ποικιλίας παραγόντων περιλαμβανομένης της φτωχής απορρόφησης στο έντερο, της αυξημένης απώλειας στα ούρα, της φτωχής ανακύκλωσης θεικών από τα νεφρά, ή οξειδωτικού στρες και φλεγμονής που μπορούν να αναστείλουν τη δράση της διοξυγενάσης της κυστεΐνης, η οποία και ρυθμίζει τη ροή της κυστεΐνης προς θειικά. Οι δύο πιο αποτελεσματικές μέθοδοι από όσες εκτιμήθηκαν ήταν η από του στόματος λήψη MSM (μεθυλο-σουλφονυλο-μεθάνιο) και τα ιαματικά λουτρά Καθαρτικών Αλάτων (θειικό μαγνήσιο). Το MSM είναι οργανικό θείο υψηλής βιοδιαθεσιμότητας, το οποίο έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αποτοξινωτικές ιδιότητες. Για μερικά παιδιά το MSM δεν ήταν ανεκτό, ενώ τα ιαματικά λουτρά είναι γενικά καλά ανεκτά.

- Γλουταθειόνη

Πολλά παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα δραστικής γλουταθειόνης, η οποία και απαιτείται για την προστασία του σώματος από πολλές τοξίνες, συμπεριλαμβανομένων των τοξικών μετάλλων. Η χορήγηση γλουταθειόνης, βιταμίνης C, συνδυασμός τριμεθυλογλυκίνης- φολινικού οξέος και βιταμίνης B12, καθώς και DMSA φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην αύξηση των επιπέδων της.

- Σχηματισμός Δακτυλιδιού Μεταλλικών Ιόντων

Η πολύπλευρη διατροφική προετοιμασία και έλεγχος είναι απαραίτητος για αυτή την παρέμβαση.

Η ποιότητα και ο αριθμός των διαθέσιμων πληροφοριών αναφορικά με πολλά χαρακτηριστικά του αυτισμού είναι φτωχή και αυτό περιορίζει σημαντικά την υπάρχουσα γνώση αναφορικά με τη διαταραχή. Ωστόσο, πολλές βιοχημικές ανωμαλίες μπορούν μέσω ελέγχου του υποκείμενου μηχανισμού να αποδειχθούν ωφέλιμες στη μελέτη των αιτιών του αυτισμού. Είναι σημαντικό να παρέχεται η μέγιστη δυνατή ενημέρωση στους γονείς αυτιστικών παιδιών αναφορικά με τις ποικίλες εξετάσεις που μπορούν να κάνουν τα παιδιά τους και οι οποίες, σε συνδυασμό με μια πλήρη εικόνα της συμπτωματολογίας και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του παιδιού, θα βοηθήσουν τον ειδικό ιατρό να κρίνει το κατάλληλο σχέδιο παρέμβασης. Η διατροφή θα παίζει κύριο ρόλο σε αυτήν την προσπάθεια, μιας και μπορεί να επιτύχει μια καλή διατροφική κατάσταση, να χτίσει έναν οργανισμό με καλές αντιστάσεις και κυρίως να ανατρέψει ανισορροπίες θρεπτικών συστατικών που επιδεινώνουν την εικόνα του αυτισμού. Είναι

σημαντικό οι διατροφικές συστάσεις πάντα να εξατομικεύονται προκειμένου να επιφέρουν το μέγιστο δυνατό όφελος. Η θέση ότι «το φαΐ κάποιου ανθρώπου αποτελεί το δηλητήριο κάποιου άλλου» αποτελεί αποδεδειγμένα μεγάλη αλήθεια..

## Βιβλιογραφία

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington DC, 1994.
2. Rapin I. Current concepts: autism. *N Engl J Medicine* 337:97–104, 1997.
3. Volkmar FR, Cohen DJ. Disintegrative disorder or “late onset” autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30:717-24.
4. Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disease. *Acta Physiol Scand* 99:399–406, 1999.
5. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Mental Retardation Dev Disabilities Res Rev* 8:151–161, 2002.
6. Irvia Hertz-Picciotto, Lisa A. Croen, Robin Hansen, Carrie R. Jones, Judy van de Water, and Isaac N. Pessah. The CHARGE Study: An Epidemiologic Investigation of Genetic and Environmental Factors Contributing to Autism. *Environ Health Perspect* 114:1119–1125 (2006).
7. Parris M. Kidd, PhD. Autism, An Extreme Challenge to Integrative Medicine. Part 1: The Knowledge Base. *Altern Med Rev* 2002;7(4):292-316.
8. Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG. Autism spectrum disorders. *Neuron* 2000; 28:355-363.
9. [<http://www.encephalos.gr/full/41-3-01g.htm>]
10. Nelson KB. Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991;87:761-6.
11. Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 2002;32:1-7.
12. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999;11:1891-1898.
13. Thomas E Ichim, Fabio Solano, Eduardo Glenn, Frank Morales, Leonard Smith, George Zabrecky and Neil H Riordan. Stem Cell Therapy for Autism. *Journal of Translational Medicine* 2007, 5:30 doi: 10.1186/1479-5876-5-30.
14. Rebecca Muhle, Stephanie V. Trentacoste and Isabelle Rapin. The Genetics of Autism. *Pediatrics* 2004; 113:e472-e486.
15. Rodier PM. The early origins of autism. *Sci Am* 2000;282:56-63.



16. Stromland K, Nordin V, Miller M, Akerstrom B, & Gillberg C. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol*, 1994; 36: 351–356.
17. Kenneth J. Aitken. Intersubjectivity, Affective Neuroscience, and the Neurobiology of Autistic Spectrum Disorders: A systematic review. *Keio J Med* 57 (1): 15–36, March 2008.
18. Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. 1998. A clinicopathological study of autism. *Brain* 121: 889–905.
19. Singh VK, Jensen RL. 2003. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol* 28:292–294.
20. Singh VK, Lin SX, Newell E, et al. 2002. Abnormal measles–mumps–rubella antibodies and CNS autoimmunity in children with autism. *J Biomed Sci* 9:359–364.
21. Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, et al. 2000. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 95:2285–2295.
22. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. 1998. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637–641.
23. Susan E. Levy and Susan L. Hyman. Novel Treatments of Autistic Spectrum Disorders. *MRDD Research Reviews* 2005;11:131–142.
24. [<http://en.wikipedia.org/wiki/CD4>]
25. [<http://en.wikipedia.org/wiki/CD8>]
26. [<http://www.encephalos.gr/full/41-3-01g.htm>]
27. [<http://en.wikipedia.org/wiki/Neuroglial>]
28. Diana L. Vargas, MD, Caterina Nascimbene, MD, Chitra Krishnan, MHS, Andrew W. Zimmerman, MD and Carlos A. Pardo, MD. Neuroglial Activation and Neuroinflammation in the Brain of Patients with Autism. *Ann Neurol* 2005;57:67–81.
29. J. A. Laurence & S. H. Fatemi. Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *The Cerebellum*. 2005; 4: 206–210.
30. [[http://en.wikipedia.org/wiki/Glial\\_fibrillary\\_acidic\\_protein](http://en.wikipedia.org/wiki/Glial_fibrillary_acidic_protein)]
31. Carlos A. Pardo; Diana L. Vargas ; Andrew W. Zimmerman. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry* 2005, 17:6, 485 – 495.
32. S Jill James, Paul Cutler, Stepan Melnyk, Stefanie Jernigan, Laurette Janak, David W Gaylor, and James A Neubrandner. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *AmJ Clin Nutr* 2004;80:1611–7.

33. S. Jill James, Stepan Melnyk, Stefanie Jernigan, Mario A. Cleves, Charles H. Halsted, Donna H. Wong, Paul Cutler, Kenneth Bock, Marvin Boris, J. Jeffrey Bradstreet, Sidney M. Baker, and David W. Gaylor. Metabolic Endophenotype and Related Genotypes are Associated With Oxidative Stress in Children With Autism. *Am J Med Genet Part B* 2006; 141B:947–956.
34. Manya Angley BPharm, PhD., Robyn Young, David Ellis, Wilson Chan, Ross McKinnon. Children and autism. Part 1 – recognition and pharmacological management. *Australian Family Physician* Vol. 36, No. 9, September 2007.
35. Manya Angley BPharm, PhD., Robyn Young, David Ellis, Wilson Chan, Ross McKinnon. Children and autism. Part 2 – management with complementary medicines and dietary interventions. *Australian Family Physician* Vol. 36, No. 9, September 2007.
36. [http:// www.autismwebsite.com/ari/index.htm](http://www.autismwebsite.com/ari/index.htm)
37. Levy SE, Hyman SL. Use of complementary and alternative treatments for children with autistic spectrum disorders is increasing. *Pediatr Ann* 2003; 32:685–91.
38. James B. Adams, Ph.D. Summary of Biomedical Treatments for Autism. ARI Publication 40 / April 2007 Version.
39. Dietrich KN, Ware JH, Salganik M, et al. 2004. Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics* 114:19 –26.
40. Brudnak MA, Rimland B, Kerry RE, et al. 2002. Enzyme-based therapy for autism spectrum disorders—is it worth another look? *Medical Hypothesis* 58:422– 428.
41. Sandler AD, Bodfish, JW. 2000. Placebo effects in autism: Lessons from secretin. *J Dev Behav Pediatr* 21:347–350.
42. Song Y, Liu C, Finegold SM. 2004. Real-time PCR quantification of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 70: 6459–6465.
43. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. 2002. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 35(Suppl 1):S6–S16.
44. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001;16:581–4.
45. Rimland B, Edelson SM. 1998. Response to Howlin on the value of auditory training. *J Autism Dev Disord* 28:169 –170.

46. Levy SE, Mandell DS, Merhar S, Ittenbach RF, Pinto-Martin JA. Use of complementary and alternative medicine among children recently diagnosed with autistic spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24:418–23.
47. Hewton C, Paterson F, Semple S, Angley M. Autism and complementary medicines: What is being used and why? In: Davey A, editor. *Australasian Pharmaceutical Science Association*, 2006. Adelaide: Australasian Pharmaceutical Science Association, 2006.
48. Williams KW, Wray JJ, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003495.
49. Gupta VB. Complementary and alternative treatments for autism. In: Gupta V, editor. *Autistic spectrum disorders in children*. Vol 12. New York: Marcel Dekker, 2005.
50. Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2004; 3(7-8):557Y562.
51. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al. 1996. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 85:1076 –1079.
52. Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyrn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 135:559–563, 1999.
53. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:251–8.
54. Black C, Kaye JA, Hershel J. 2002. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: Nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *Br Med J* 325:419–421.
55. Kuddo T, Nelson KB. 2003. How common are gastrointestinal disorders in children with autism? *Curr Opin Pediatr* 15:339 –343.
56. Maria Valicenti-McDermott, M.D., M.S., Kathryn McVicar, M.D., Isabelle Rapin, M.D., Barry K. Wershil, M.D., Herbert Coen, M.D., Shlomo Shinnar , M.D., PH.D. Frequency of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorders and Association with Family History of Autoimmune Disease. *J Dev Behav Pediatr* 27:128Y136, 2006.
57. ICD-10 Classification of Mental and Behavioyral Disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.
58. Black C, Kaye JA, Jick H: Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2002, 24; 325:419–421.

59. Horvath K, Perman JA: Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* 2002, 14:583–587.
60. Horvath K, Tildon JT: The role of secretin in autistic spectrum disorders. In: Glidden LM, ed. *International Review of Research in Mental Retardation*, vol 23. San Diego: AP, 2001.
61. Cynthia A. Molloy MD, MS, Patricia Manning-Courtney. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *SAGE Publications and The National Autistic Society Vol 7(2)* 165–171; 032484 1362-3613(200306)7:2, 2003.
62. John F. White. *Intestinal Pathophysiology in Autism*. Department of Physiology, Emory University, Atlanta, Georgia 30322. *Exp Biol Med* 228:639–649, 2003.
63. Lipkin WI, Hornig M: Microbiology and immunology of autism spectrum disorders. *Novartis Found Symp* 2003, 251:129-143. Discussion 144–128, 281–197.
64. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, Rowe A, Phillips M, McAlonan G, Howlin P, et al.: The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000, 123(Pt 11):2203-2212.
65. [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00406159?order=8>].
66. [<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00404846?order=11>].
67. Sabra A, Bellanti JA, Colon AR. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 352:234–235, 1998.
68. Shie FS, Neely MD, Maezawa I, Wu H, Olson SJ, Jurgens G, Montine KS, Montine TJ: Oxidized low-density lipoprotein is present in astrocytes surrounding cerebral infarcts and stimulates astrocyte interleukin-6 secretion. *Am J Pathol* 2004, 164:1173-1181.
69. Gupta S. *Immunology and immunologic treatment of autism*. Proceedings of the National Autism Assn; 1996; Chicago: 455–460.
70. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 56:462–471, 2001.
71. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 49:597–606, 2001.
72. Adams JB, Edelson SM, Grandin T, et al. 2004. Advice for parents of young autistic children. Autism Research Institute, <http://www.autismwebsite.com/ari/intro/adviceforparents.pdf>

73. Shattock P, Kennedy A, Rowell F, et al. 1990. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct* 3:328–345.
74. Shattock P, Whitely P. 2002. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: Updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert Opin Ther Targets* 6:175–183.
75. Lewis L. 1998. *Special Diets for Special Kids I & II*. Arlington: Future Horizons, Inc.
76. Hunter LC, O'Hare A, Herron WJ, et al. 2003. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 45:121–128.
77. <http://www.pecanbread.com>
78. Garvey J. 2002. Diet in autism and associated disorders. *J Fam Health Care* 12:34–38.
79. Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, et al. 1995. Food allergy and infantile autism. *Panminerva Med* 37:137–141.
80. Hyman SL, Levy SE. 2000. Autistic spectrum disorders: When traditional medicine is not enough. *Contemp Pediatr* 17:101–116.
81. Pfeiffer SI, Norton J, Nelson L, et al. 1995. Efficacy of vitamin B6 and magnesium in the treatment of autism: A methodology review and summary of outcomes. *J Autism Dev Disord* 25:481–493.
82. Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L, et al. 1997. High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a doubleblind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 27:467–478.
83. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Chemistry* 1993;17:765–74.
84. Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. 1999. Oxytocin, vasopressin, and autism: Is there a connection?. *Biol Psychiatry* 45:145–157.
85. Parris M. Kidd, PhD. Omega-3 DHA and EPA for Cognition, Behavior, and Mood: Clinical Findings and Structural- Functional Synergies with Cell Membrane Phospholipids. *Altern Med Rev* 2007;12(3):207-227
86. McCann JC, Ames BN 1. . Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioural tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005;82:281-295.

87. Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(suppl):703S-710S.
88. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:1-7.
89. Bradstreet J, Kartzinel J. Biological interventions in the treatment of autism and PDD. In: Rimland B, ed. DAN! (Defeat Autism Now!) Fall 2001 Conference. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2001.
90. Hardy PM, Hardy SM. Omega-3 fatty acids in the pathophysiology and treatment of autism. In: Rimland B, ed. DAN! (Defeat Autism Now!) Spring 2002 Conference. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2001.
91. Amminger GP, Berger GE, Schafer MR, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebocontrolled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61:551- 553.
92. Baker SM. Part II: Notes on treatment options. In: Pangborn JB, Baker SM, eds. *Biomedical Assessment Options for Children with Autism and Related Problems*. San Diego, CA: Autism Research Institute; 2000.
93. <http://www.feingold.org/pg-overview.html>.
94. L. Kathleen Mahan, MS, RD, CDE, Sylvia Escott/Stump, MA, RD, LDN. *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. The Curtis Center Independence Square West Philadelphia, Pennsylvania 19106.