

Autyzm – środowiskowe czynniki ryzyka

Autism – environmental risk

Henryka Langauer-Lewowicka^{1 (b)}, Zbigniew Rudkowski^{1 (a, c)}, Krystyna Pawlas^{1, 2 (c, d)}

¹ Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego. Kierownik: mgr K. Kuźniewski

² Katedra i Zakład Higieny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Pawlas

^(a) koncepcja

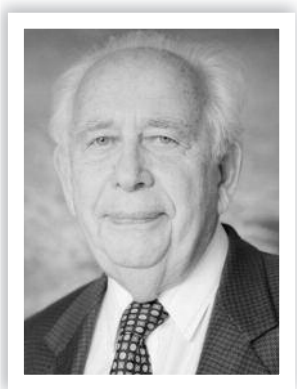
^(b) opracowanie tekstu

^(c) zebranie piśmiennictwa

^(d) merytoryczny nadzór nad ostateczną wersją artykułu



Prof. Henryka
Langauer-Lewowicka



Prof. Zbigniew Rudkowski



Prof. Krystyna Pawlas

STRESZCZENIE

W wielu częściach świata stale wzrasta autyzm wieku dziecięcego, wywołany zaburzeniami rozwojowymi mózgu. Autyzm charakteryzuje się zaburzeniami komunikacji/interakcji społecznych oraz występowaniem powtarzalnych stereotypowych zachowań. Przyczyny tych zaburzeń nie zostały dotąd wyjaśnione. Badania doświadczalne oraz obserwacje kliniczne sugerują mechanizm neurotoksyczny wynikający z genetycznych i środowiskowych uwarunkowań. Mogą one prowadzić do rozwoju zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD). Wiele aktualnych badań wskazuje na to, iż perinatalne narażenie na toksyny środowiskowe może stanowić czynnik ryzyka dla ASD, pośród nich estry, bisfenol A, tetrabromobisfenol A, rozpuszczalniki, metale ciężkie, ftalany.

Słowa kluczowe: autyzm dziecięcy, czynniki ryzyka, toksyny środowiskowe

SUMMARY

The incidence of infantile autism due to developmental brain disorders has been permanently increasing in many parts of the world. Autism is characterized by impairments of communication and reciprocal social interaction and by restricted repetitive behaviours or interests. The causes of these disorders are not yet known. Experimental studies and clinical observation suggest that genetic and environmental factors could converge to result in neurotoxic mechanisms. These may lead to the development of autistic spectrum disorders (ASD). Several recent studies have indicated that perinatal exposure to environmental toxins may be the risk factor for ASD, among them: polybrominated diphenyl esters, phthalates, bisphenol A, tetrabromobisphenol A, solvents, pesticides, and heavy metals. They can easily pass the placental and blood brain barriers and affect brain development.

Key words: infantile autism, risk factor, environmental toxins

WPROWADZENIE

Autyzm, jako kompleks zaburzeń rozwojowych mózgu, pierwszy raz został opisany w 1943 r. przez Kanner L. [1]. Spośród psychopatologicznych zaburzeń wczesnego dzieciństwa, symptomatologię autyzmu określa się obecnie jako zespół ze spektrum autyzmu (autistic spectrum disorders (ASD)) [2].

Dla rozpoznania autyzmu konieczne jest występowanie dwóch osiowych objawów: zaburzeń komunikacji/interakcji społecznych oraz powtarzalnych stereotypowych zachowań (wg klasyfikacji Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [3]).

Około 50% autystycznych dzieci jest upośledzonych intelektualnie, u jednej trzeciej występuje padaczka, prawie połowa ma zaburzenia mowy. Niektóre dzieci, zwłaszcza z jednoczesnym zespołem Aspergera, mogą być wybiórczo uzdolnione np. w matematyce. Oprócz deficytów intelektualnych, dość często w ASD występują zaburzenia metaboliczne, nieprawidłowości rozwojowe narządu ruchu, niektóre przewlekłe choroby somatyczne. Autyzm u dziecka stanowi znaczne obciążenie dla jego rodziców oraz całego społeczeństwa.

Aktualne dane epidemiologiczne wskazują na rosnący trend występowania ASD [4, 5, 6]. Fakt ten nasunął przypuszczenie o możliwości udziału szkodliwości środowiskowych, zwłaszcza chemicznych, w kształtowaniu się tego rodzaju zaburzeń rozwojowych.

Wzrostu częstości występowania ASD nie da się wytłumaczyć wyłącznie kryteriami diagnostycznymi, które na przestrzeni lat ulegały modyfikacjom [7].

Przyjmuje się, iż na kształtowanie się zaburzeń autystycznych wpływają zagrożenia wieloczynnikowe, wynikające z interakcji między genetycznymi a środowiskowymi uwarunkowaniami. Do środowiskowych należą zarówno czynniki prenatalne jak i postnatalne [8]. Wielu autorów twierdzi, iż ok. 40% ASD ma przyczynę środowiskowe [9].

Układ czynników genetycznych w ryzyku zachorowania, który określa się mianem dziedziczalności, może być w przypadku ASD najwyższy (spośród wszystkich zaburzeń psychicznych) i wynosi 0,8–0,9 [10] natomiast inne analizy wskazują na wartość rzędu 0,4–0,7.

Badania z zakresu genetyki molekularnej sugerują przypuszczenia, iż do zachorowania na autyzm mogą przyczynić się rzadko występujące warianty. Mało jeszcze wiemy na temat polimorfizmów genetycznych zwiększających ryzyko ASD. Do zidentyfikowania genów, rzeczywiście związanych z ASD,

konieczne są analizy obejmujące znacznie większe niż dotychczas grupy chorych [3].

EPIDEMIOLOGIA

Na podstawie badań prowadzonych uprzednio, trudno jest wiarygodnie ocenić częstość rozpoznawanych ASD w poszczególnych latach ze względu na modyfikację kryteriów diagnostycznych. W latach 1960–1978 diagnoza ASD stawiana była niezbyt często i utrzymywała się na zbliżonym poziomie [5]. Aktualnie badania epidemiologiczne prowadzone są przez międzynarodowe konsorcjum z udziałem Australii, Szwecji, USA, Izraela, Finlandii, Norwegii (The International Collaboration for Autism Registry Epidemiology I Care) [11].

W Polsce nie prowadzono dotąd badań epidemiologicznych dotyczących ASD. Przypuszcza się, iż w kraju co najmniej 30 000 osób może mieć tego rodzaju zaburzenia. Wg Fundacji SYNOPSIS liczba dzieci i młodzieży z ASD w woj. mazowieckim szacowana jest na ponad 1000, a stosunek chłopców do dziewcząt wynosi 4,3–1 [12].

Wskaźniki występowania autyzmu w publikacjach z lat 1966–2009 osiągają rząd wielkości 0,7/10 000 do 72,6/10 000, średnio 2,7 i korelują dodatnio z rokiem publikacji [12].

Sporo danych epidemiologicznych pochodzi z poszczególnych stanów USA, natomiast nie ma rozszacowania odnośnie całego kraju. Center for Disease Control and Prevention podało w 2007 r. iż w USA 6–7 przypadków autyzmu przypada na 1000 dzieci, niezależnie od ich pochodzenia rasowego.

W latach 1987–1998 w Kalifornii odnotowano wzrost o 273% liczby osób pobierających świadczenia z tytułu inwalidztwa z powodu ASD. Stwierdzono również utrzymywanie się rosnącego trendu nowych przypadków (z 2778 do 10 360). Do 1998 r. w poszczególnych stanach współczynnik występowania ASD wynosił: w stanie Dakota 3,3/10 000, w Utah 3,6/10 000, w Arkansas 4,0/10 000 [13]. Wg Nevison (14) w USA ASD rozpoznawano u jednego na 268 dzieci, w tym u jednego spośród 242 chłopców, podczas gdy we wczesnych latach 70. XX w. wśród 500 dzieci autyzm stwierdzano tylko u jednego.

O rosnącym trendzie ASD świadczy analiza publikacji z lat 1966–2006. W tym okresie występowanie ASD kształtowało się na poziomie od 0,7/10 000 do 72,6/10 000, średnio 2,7/10 000 (12).

Rybakowski twierdzi, iż ostatnie publikacje pozwalają na względnie wiarygodne oszacowanie rozpowszechnienia ASD na poziomie mediany rzędu 62; 10 000 [3].

ZAGROŻENIA PRENATALNE I PERINATALNE

Spośród wielości zagrożeń największe ryzyko wystąpienia ASD stanowi płęć męska, u której autyzm występuje 4-krotnie częściej w porównaniu z żeńską [15]. Czynnikiem ryzyka są również: starszy wiek rodziców, ich niski poziom wykształcenia, wielodzietność, negroidalna rasa matki, stan zdrowia matki, zwłaszcza obecność u niej cukrzycy, stanów depresyjnych, infekcji dróg moczowych. Szczególnym zagrożeniem dla płodu są infekcje wirusowe ciężarnej (odra, różyczka, grypa, opryszczka, wirus borna, cytomegalowirus), zażywanie niektórych leków, dotychczas przerywane ciąże, znaczna otyłość przedciążowa. Ryzyko znacznie wzrasta w sytuacjach niedotlenienia okołoporodowego, nadmiernie wydłużonego czasu trwania akcji porodowej, obfitego krwawienia z dróg rodnych, porodu farmakologicznego oraz porodu z wykorzystaniem narzędzi [2, 16–18, 20, 21].

Ostatnio dość popularna jest koncepcja testosteronowa (maskulinizacja mózgu). Podstawę jej sformułowania stanowiły wyniki pomiarów płodowego testosteronu w płynie owodniowym noworodka płci męskiej. Okazało się, iż poziom testosteronu był wyższy u tych noworodków, u których w procesie dalszego rozwoju rozpoznano autyzm, w porównaniu z grupą chłopców, u których nie stwierdzono tego rodzaju zaburzeń rozwojowych [2].

SZKODLIWOŚCI ŚRODOWISKOWE

Miliony ton związków chemicznych produkowanych rocznie emitowanych jest do środowiska naturalnego. Wykrywalne w powietrzu atmosferycznym, glebie, wodzie, żywności stanowią zagrożenie dla ekosystemu.

Nevison C. podaje, że w ostatnim 50-leciu zsyntetyzowano 80 000 nowych związków chemicznych, ale zaledwie u 20% testowano ich wpływ na procesy neurorozwojowe [14, 19]. Eksperymentalnie potwierdzono ich niepożądane działanie na rozwijający się mózg m.in. na podziały komórkowe, zróżnicowanie komórek, tworzenie synaps, procesy apoptozy, poziom neuroprzekazników. Natomiast nie badano wpływu wielu związków chemicznych na rozwój zespołu ze spektrum autyzmu u ludzi [21].

W Anglii, USA oraz w innych krajach w późnych latach 90. XX w. zaczęto wiązać rosnący trend występowania ASD ze szczepieniami ze względu na obecność w szczepionkach timerosalu zawierającego etylortęć. Preparat ten od 1936 r. był dodany

do szczepionek w celu zabezpieczenia ich przed bakteryjnymi i grzybiczymi zanieczyszczeniami. Ze względu na wysunięte podejrzenie niepożądanego działania, zgodnie z zaleceniem US Public Health Services, w 1999 r. timerosal został usunięty ze szczepionek, pozostając z nich tylko w śladowych ilościach. Przeprowadzone późniejsze badania epidemiologiczne, zarówno w USA, Europie jak i w Japonii nie pozwoliły na potwierdzenie bezpośredniego wpływu szczepionek na częstość występowania autyzmu [22, 23].

Udowodniony został natomiast wpływ niektórych leków, zażywanych przez ciężarne, na rozwój ASD u dziecka. Ewidentny wzrost ASD występował pod wpływem talidomidu [24, 25], a także misoprostolu, stosowanego w chorobie wrzodowej żołądka. Lek ten w niektórych krajach przyjmowano również w celu wywołania poronienia.

Prenatalny kontakt z kwasem walproinowym (lek przeciwpadaczkowy) wywoływał malformacje w układzie ruchu (podobnie jak po talidomidzie). Spośród 57 dzieci, których matki zażywały ten lek we wczesnym okresie ciąży, ASD rozpoznano u 14% [26].

Badania doświadczalne i kliniczne wskazują na wysoką neurotoksyczność metali ciężkich. Rtęć łatwo przechodząca przez łożysko i barierę hematoencefaliczną zaburza procesy rozwojowe m.in. opóźnia rozwój psychomotoryki, pamięci, uwagi. Rossignol [27] podaje, iż wielu autorów poszukiwało zależności między ASD a poziomami rtęci we krwi, moczu, we włosach, w zębach. Uzyskane wyniki okazały się niespójne, a ze względu na skąpe liczebnie grupy, mało wiarygodne. Tego rodzaju zależności nie udało się również ustalić w odniesieniu do ołowiu, glinu, niklu, cyny, arsenu. Mało wiemy nt. wpływu manganu na rozwijający się ludzki mózg [21]. Dobrze rozeznany został wpływ wysokich komunalnych stężeń ołowiu na dzieci. Stwierdzano u nich znaczny deficyt rozwoju, zwłaszcza intelektualnego, hiperaktywność ruchową, zaburzenia behawioralne. Brakuje jednak dowodów na wpływ Pb na kształtowanie się zespołu ze spektrum autyzmu [21].

Preparaty owadobójcze, w tym fosforoorganiczny chlorpyrifos, szeroko stosowane są nie tylko w agrokulturze. Ze względu na udowodnione doświadczalnie działanie neurotoksyczne, sprawdzano ich związek między prenatalną ekspozycją a postnatalnym rozwojem zaburzeń autystycznych. W tym celu przeprowadzono prospektywne badania dzieci, których matki w pierwszym trymestrze ciąży miały kontakt z chlorpyrifosem. Stwierdzono, że u tych dzieci w ciągu 24–36 miesięcy postnatalnych, oprócz de-

ficytów poznawczych, wystąpiła nadreaktywność ruchowa, charakterystyczna dla zespołu ADHD (*attention deficyt hiperactivity disorder*). Nie było natomiast typowych, pełnoobjawowych zaburzeń autystycznych [28].

Na występowanie zaburzeń neurorozwojowych u dzieci mogą mieć wpływ również uwalniane z tworzyw sztucznych plastyfikatory i zmiękczacze (ftalany, bisfenol A, tetrabromobisfenol A, polichlorowane bifenyle) [29]. Związki te, dzięki znacznej lipofilności łatwo przechodzą przez barierę łożyskową i hematoencefaliczną, oddziałując niekorzystnie na rozwijający się mózg. Badania przeprowadzone przez Tesla i wsp. udowodniły wpływ tych związków na występowanie zaburzeń neurorozwojowych u dzieci m.in. nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz autyzmu [30].

American Academy of Pediatrics zwróciła uwagę na znaczny wzrost spożycia witaminy D. W tym samym okresie odnotowano również wzrost liczby rozpoznanych ASD. Badania doświadczalne potwierdzają niekorzystne działanie dużych dawek wit. D, wywołujące stres oksydacyjny, uszkodzenia endotelium, oksydację katecholamin [7]. Powyższe fakty pozwoliły na wysunięcie przypuszczenia, iż nadmiar podaży wit. D może stanowić czynnik ryzyka dla ASD. Dla potwierdzenia tej hipotezy konieczne są dalsze badania [7].

Ryzyko kształtowania się ASD pod wpływem pestycydów jest niezmiernie trudne do oszacowania z tego względu, iż są one obecne w powietrzu komunalnym, wodzie, żywności. Ta wszechobecność uniemożliwia wyznaczenie indywidualnej dawki u kobiety ciężarnej. Badania doświadczalne potwierdzają niepożądany wpływ pestycydów m.in. na układy: immunologiczny, hormonalny, sferę behawioralną. Nie udowodniono dotychczas bezpośredniego wpływu pestycydów na kształtowanie się zmian autystycznych [27, 31].

W celu uzupełnienia wiedzy, dotyczącej różnych aspektów autyzmu konieczne jest kontynuowanie badań interdyscyplinarnych z zakresu toksykologii, epidemiologii, neuropatologii, neurobiologii, psychologii rozwojowej [8, 9, 13]. Może w przyszłości uda się stworzyć szanse skuteczniejszego podejścia terapeutycznego dla dzieci z autyzmem, który prowadzi do powstania w rodzinie stanu permanentnego napięcia i bezustannego poszukiwania możliwości terapeutycznych, dotychczas mało efektywnych. Jedynie pomoc psychologiczna i edukacyjna ma szanse zaktywizować niektóre obszary mózgu, natomiast farmakologiczna jest bezskuteczna [32].

PIŚMIENICTWO

- [1] Kanner L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-250.
- [2] Golaska P.: Etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu. Przegląd wybranych koncepcji. *Psychiatr Psychol Klin* 2013; 13(1): 8-14.
- [3] Rybakowski F.: Współczesne rozumienie zaburzeń ze spektrum autyzmu – epidemiologia, obraz kliniczny i badania genetyczne. *Wiad Psychiatr* 2012; 15: 4, 145-150.
- [4] Bryson S.E.: Brief Report: Epidemiology of Autism. *J Autism and Developmental Disorders* 1996; 26: 165-167.
- [5] Deisher T.A., Doan N.V., Omaiye A. et al: Impact of environmental factors on the prevalence of autistic disorder after 1979. *J Public Health and Epidemiol* 2014; 6(9): 271-284.
- [6] Fombonne E.: The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999; 29(4): 769-786.
- [7] Bittker S.: Infant Exposure to Excessive Vitamin D: A Risk Factor for Autism. *Autism* 2014; 4:1, 1-7.
- [8] Gerhant A., Olajossy M., Olajossy-Hilkesberger L.: Neuroanatomiczne, genetyczne i neurochemiczne aspekty autyzmu dziecięcego. *Psychiatr Pol* 2013; 47(6): 1101-1111.
- [9] Hertz-Picciotto G., Croem L.A., Hansen R. et al: The CHAR-GE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1119-1125.
- [10] Batley A., Le Carreau A., Gottesman I. et al: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 63-77.
- [11] Schendel D.E., Bresnahan M., Carter K.W. et al: The International Collaboration for Autism Registry Epidemiology (I CARE): Multinational Registry – Based Investigations of Autism Risk Factors and Trends. *Autism Dev Disord* 2013; 43: 2650-2663.
- [12] Gerhant A., Olajossy M., Olajossy-Hilkesberger L.: Neuroanatomiczne, genetyczne i neurochemiczne aspekty autyzmu dziecięcego. *Psychiatr Pol* 2013; 47(6): 1101-1111.
- [13] Yeargin-Allsopp M.: Past and future perspectives in autism epidemiology. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: S9-S11.
- [14] Nevison C.D.: A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Envir Health* 2014; 13, 73: 1-16.
- [15] Bryson S.E.: Brief Report: Epidemiology of Autism. *J Autism and Developmental Disorders* 1996; 26, 2: 165-167.
- [16] Wierzbński P., Kwiatkowska A., Pietras T.: Neurorozwojowa teoria powstania autyzmu. *Postępy Psych Neurol*. 2003; 12(3): 347-355.
- [17] Bettelheim B.: *The empty fortress: Infantile autism and the birth of the self*. 1972. New York: Free Press.
- [18] Landrigan P.J., Lambertini L., Birnbaum L.S.: A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 258-260.
- [19] Landrigan J.P.: What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22: 219-255.
- [20] Hass U., Lund S.P., Simonsen L. et al: Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995; 17(3): 341-349.
- [21] Schetter T.: Developmental Disabilities – Impairment of Childrens Brain Development and Function: The Role of Environmental Factors. *Environm Health Perspectives* 2001; Dec 109, Suppl 6: 813-816.

- [22] Hurley A.M., Tadrous M., Miller E.: Thimerosal – Containing Vaccines and Autism: A Review of Recent Epidemiologic Studies. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 173-181.
- [23] Rutter M.: Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005; 94: 2-15.
- [24] Rodier P.M.: Początki autyzmu. *Świat Nauki* 2000, 5; 50-57.
- [25] Rodier P.M.: Converging evidence for brain stem injury in autism. *Der Psychopathol.* 2002; 14: 537-557.
- [26] Snow W.M., Hartle K., Ivaco T.L.: Altered morphology of motor cortex neurons in the VPA rat model of autism. *Der Psychobiol* 2008; 50: 479-489.
- [27] Rossignol D.A., Genuis S.J., Frey R.E.: Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systemic review. *Transnational Psychiatry* 2014; 4: 1-23.
- [28] Levin E.D., Addy N., Nakojima A. et al: Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats brain. *Res Dev Brain* 2001; 130: 83-89.
- [29] Szychowski K.A., Wojtowicz A.K.: Składniki tworzyw sztucznych zaburzające funkcje układu nerwowego. *Postępy Hig Med. Dośw* 2013; 67: 499-506.
- [30] Hayek J. et al: Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *ASN Neuro* 2012; 4: 223-229.
- [31] Shelton J.F., Hertz-Picciotto J., Pessah I.N.: Tipping the Balance of Autism Risk: Potential Mechanisms linking Pesticides and Autism. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 7; 944-951.
- [32] Piśula E.: Małe dziecko z autyzmem – diagnoza i terapia. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne. Gdańsk 2005; ISBN 978-83-7489-298-8.

Adres do korespondencji:

*Prof. dr hab. n. med. Henryka Langauer-Lewowicka
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego
ul. Kościelna 13, 41-200 Sosnowiec
tel. 32 634 12 00
e-mail: sekretariat@imp.sosnowiec.pl*