



Τοξικοί παράγοντες και αυτισμός

Δεπάστας Χαράλαμπος

Κοινωνικός Λειτουργός, MSc «Επαγγελματική και Περιβαλλοντική Υγεία, Διαχείρισης και Οικονομικής Αποτίμησης»

DOI: 10.5281/zenodo.821622

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτιστική διαταραχή είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή όπου στις ημέρες μας καταγράφει συνεχή και ταχεία αύξηση στον επιπολασμό της. Η αύξηση των περιστατικών, σε συνδυασμό με τους άγνωστους παράγοντες που την προκαλούν, έχει στρέψει το ενδιαφέρον αρκετών επιστημόνων (από διαφορετικούς επιστημονικούς κλάδους) στην διερεύνησή της. Θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μια πολυπαραγοντική διαταραχή. Παράγοντες που έχουν κατηγορηθεί, από έρευνες που πραγματοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίες, είναι (κυρίως) περιβαλλοντικοί, χημικοί, γενετικοί, κληρονομικοί και βιολογικοί. Το παρόν άρθρο εστιάζει στους περιβαλλοντικούς παράγοντες που η έκθεσή τους προκαλεί ανεπανόρθωτες εγκεφαλικές βλάβες και κατηγορούνται για την πρόκληση αυτισμού. Κάποιες από αυτές τις ουσίες είναι (κυρίως) ο υδράργυρος, τα βρωμιούχα, η θαλιδομίδη, η μισοπροστόλη, το βαλπροϊκό οξύ, ο χλωροπύρφος, η αιθανόλη κ.α. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει την άμεση συσχέτιση κάποιου παράγοντα με την πρόκληση της αυτιστικής διαταραχής, αφήνοντας αναπάντητο το ερώτημα «που οφείλεται ο αυτισμός». Σήμερα, βελτιώνονται συνεχώς τα διαγνωστικά του κριτήρια, η έγκαιρη διάγνωσή του, οι τρόποι εκπαίδευσης των αυτιστικών και η (υπό συνθήκες) φαρμακευτική αγωγή.

Λέξεις Κλειδιά: Αυτισμός, διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή (Δ.Α.Δ), περιβαλλοντική υγεία, περιβαλλοντική έκθεση, τοξικοί παράγοντες, τοξικότητα.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χαράλαμπος Δεπάστας, Διεύθυνση: Θήρας 31 Κερατσίνι 187 57, Τηλέφωνο: (+30) 6938025719, e-mail: charalamposdepastas@gmail.com

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklepiou" Journal

Volume 16, Issue 3 (July – September 2017)

SPECIAL ARTICLE

Toxic factors and autism

Depastas Charalampos

Social Worker, MSc "Environmental and Occupational Health Risk Assessment and Management"

DOI: 10.5281/zenodo.821622

ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder. Today it has observed a continuing and rapid increase in its prevalence. Autism increase, in combination with unknown factors that cause it, so far, has drawn the interest of several researchers (from different scientific fields). It could be characterized as a multiple-factors disorder. In recent decades, many researchers have implicated mainly environmental, chemical, genetic, hereditary, and biological factors. The present article focuses on environmental factors that their exposure causes irreversible brain damages (toxicity) - autism. Some of these factors are (mainly) mercury, brominated, thalidomide, misoprostol, valproic acid, chloropyrifyos, ethanol etc. However, according to literature review, it has not been proved a direct correlation with the factors which have been implicated for autism disorder. As a result, the question "what causes autism" is still unanswered. Today, diagnostic criteria, early diagnosis, methods for autistic education and medication (under circumstances) are continuously improving.

Keywords: Autism, autism spectrum disorder (A.S.D.), environmental health, environmental exposure, toxic factors, toxicity.

Corresponding Author: Charalampos Depastas, Address: 31 Thiras str., GR-187 57, Keratsini, Piraeus, Greece, tel: (+30) 6938025719, e-mail: charalamposdepastas@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πολλές αλλαγές που έχουν συμβεί στον κόσμο τα τελευταία 200 – 300 χρόνια, με κυριότερες την βιομηχανική επανάσταση, τους πολέμους και την άνθιση των επιστημών, έχουν επιφέρει ριζικές αλλαγές στην καθημερινότητα, τον τρόπο ζωής, τη βιολογία του και την αλληλεπίδρασή του με το περιβάλλον. Οι ισορροπίες έχουν διαταραχθεί, πράγμα που επιφέρει αντίδραση στην ανθρώπινη φύση. Ο αναπτυσσόμενος ανθρώπινος εγκέφαλος, κατά την ανάπτυξη του ενδομητρίως, παρουσιάζει ευαισθησία πολύ μεγαλύτερη από έναν ενήλικο. Αυτό τον κάνει εξαιρετικά ευπαθή εκτιθέμενο (μέσω της μητέρας) σε ουσίες τοξικές – νευροτοξικές, δημιουργώντας διαταραχές στην άρτια και ομαλή ανάπτυξη του.¹⁻³

Οι νευροτοξικές ουσίες που μπορούν να διαταράξουν την εγκεφαλική ανάπτυξη έχει βρεθεί πως είναι βαρέα μέταλλα και χημικές ουσίες. Πολλοί είναι οι τρόποι που ο άνθρωπος – εγκυμονούσα μητέρα – έμβρυο μπορεί να εκτεθεί σε αυτές. Μια από τις πιθανές αιτιολογίες για την πρόκληση της αυτιστικής διαταραχής αλλά και πολλών άλλων διαταραχών, φαίνεται πως είναι η έκθεση αυτή. Η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή (αυτισμός) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που τα αίτια πρόκλησής της παραμένουν ως σήμερα άγνωστα. Οι ολοένα και αυξανόμενοι δείκτες

εμφάνισής της προβληματίζουν τους επιστήμονες υγείας και τις κοινωνίες.⁴⁻⁶

Η ΦΥΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Τι είναι αυτισμός

Ο αυτισμός ή διαταραχή στο αυτιστικό φάσμα (Autism Spectrum Disorder), προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «*έαυτισμός*» που σημαίνει “*αυτός που είναι κλεισμένος στον εαυτό του*”. Είναι μια ετερογενής, ισόβια νευροαναπτυξιακή ανωμαλία του εγκεφάλου που προκαλεί γνωστικά ελλείμματα και προβλήματα συμπεριφοράς.^{7,8} Γενετικοί παράγοντες και η μεγάλη και εκτεταμένη περιβαλλοντική έκθεση σε στοιχεία φαίνεται πως είναι οι πιθανότεροι αίτιοι πρόκλησής του.^{7,8} Διαγιγνώσκεται αποκλειστικά και μόνο βάσει της ανάπτυξη προτύπων και συμπεριφορών.^{7,8}

Ιστορικά στοιχεία

Πρώτος ο ψυχίατρος Leo Kanner (1894 – 1981), ήταν αυτός που περιέγραψε τον αυτισμό στο άρθρο του «*Affective disturbances of effective contact*».⁹ Γεννήθηκε στην Αυστροουγγαρία – περιοχή της σημερινής Ουκρανία.⁹ Σπούδασε στο Πανεπιστήμιο του Βερολίνου το 1913 και μετανάστευσε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 1924 όπου και εργάστηκε ως ιατρός.⁹ Αναγνωρίζεται ως ο πρώτος



παιδοψυχίατρος.⁹ Το 1930 έγινε διευθυντής παιδοψυχιατρικής στο νοσοκομείο "Johns Hopkins" ενώ διετέλεσε και εκδότης του περιοδικού «*Autism and Developmental Disorders*» (1971 – 1974).⁹ Μίλησε για την ηχολαλία, την αντιστροφή των προσωπικών αντωνυμιών, την εμμονή διατήρησης του ομοίου, τη γενικευμένη και μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης ύπαρξη άλλων ανθρώπων, την απροθυμία του μωρού να το πάρει στην αγκαλιά του ο γονιός – μητέρα και την έλλειψη της ικανότητας του παιδιού να παίξει και να αναπτύξει σχέσεις με άλλα παιδιά.⁹

Χαρακτηριστικά αυτισμού

Ο αυτισμός είναι μια νευρολογική διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από δυσκολία στην κοινωνική αλληλεπίδραση, την επικοινωνία και επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά – στερεοτυπίες / περιορισμένο ενδιαφέρον.¹⁰⁻¹² Σε μεγάλο ποσοστό συνοδεύεται από νοητική αναπηρία, υπερκινητικότητα, έλλειψη βλεμματικής επαφής, ψυχαναγκαστική – καταναγκαστική συμπεριφορά και ηχολαλία.^{11,13-15} Οι περισσότεροι αυτιστικοί δείχνουν προτίμηση σε ερεθίσματα από εικόνες παρά σε ήχους αλλά και στα αντικείμενα παρά στους ανθρώπους ή στα ζώα.¹⁶ Έχουν περιορισμένο ενδιαφέρον για τον κόσμο γύρω τους αν και μερικά παιδιά μπορεί να αναπτύξουν φυσιολογικές ή ακόμα και αναπτυγμένες

δεξιότητες σε κάποιους τομείς⁷. Είναι διαταραχή που δεν μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτή από το γονιό, το οικογενειακό περιβάλλον ή τον ιατρό παρά μόνον αφού μεγαλώσει το παιδί (συνήθως μετά τους 6 μήνες μπορεί να ξεκινήσει η παρατήρηση μιας περίεργης συμπεριφοράς).^{10,17} Δεν έχει σταθερά και παγιωμένα χαρακτηριστικά.^{13,15} Κάθε αυτιστικός είναι μια μοναδική, ξεχωριστή περίπτωση, με τις δικές του ιδιαιτερότητες. Όσο πιο έγκαιρα διαγνωσθεί και ξεκινήσει συστηματική ειδική εκπαίδευση, τόσο πιο θετικά θα εξελιχθεί η ανάπτυξη των ικανοτήτων του.¹⁴ Τα παιδιά με αυτισμό έχουν διαφορετική ανάπτυξη και εξέλιξη σε σύγκριση με τα υπόλοιπα παιδιά.^{10,18} Συχνά παρατηρούνται δυσμορφίες στα χαρακτηριστικά του προσώπου τους.¹⁸ Οι δυσμορφίες αυτές δεν μπορούν να αποτελέσουν διαγνωστικά κριτήρια καθώς δεν είναι χαρακτηριστικό μόνον του αυτισμού, μπορούν να υπάρξουν και σε άλλα σύνδρομα, νόσους κτλ. αλλά εξίσου και στον τυπικά υγιές πληθυσμό.¹⁸ Μελέτη του 1996 που επιβεβαιώνει την παραπάνω θεωρία, είχε δείξει πως υπάρχει μια μαζική μείωση των νευρώνων στον πυρήνα του προσώπου των αυτιστικών.^{18,19} Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι στα αφτιά (οπίσθια περιστροφή του εξωτερικού του αφτιού), στα μάτια (π.χ. υπερτελορισμός, βαθιά μάτια), στη μύτη (π.χ. μεγάλη ρινική γέφυρα), στο κρανίο (π.χ. μακροκεφαλία, μικρογναθία), στα άκρα

(π.χ. κλινοδάχτυλα, εκπλεπτισμένα δάχτυλα,) και στο δέρμα (π.χ. αποσπασματική μελάγχρωση).^{18,19} Σήμερα, υπάρχουν αυτιστικοί οι οποίοι έχοντας λάβει συστηματική και χρόνια εκπαίδευση κρίνονται λειτουργικοί, ικανοί ακόμα και να εργαστούν (σε συγκεκριμένα και δομημένα πλαίσια), να επικοινωνήσουν και γενικότερα να έχουν κοινωνική ζωή.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ 1 στα 160 παιδιά γεννιέται στο φάσμα του αυτισμού ενώ πρόσφατη αμερικανική έρευνα αναφέρει 1 στα 68.^{4,5} Η διαταραχή προσβάλλει συχνότερα αγόρια από κορίτσια (περίπου 60% είναι αγόρια)^{1,6,20}. Το 50% των γονέων παρατηρεί παράξενη συμπεριφορά του παιδιού τους από 18 μηνών ενώ άλλες έρευνες αναφέρουν πως οι περισσότεροι γονείς αρχίζουν να αντιλαμβάνονται κάτι παράξενο από την ηλικία των 24 μηνών.^{1,10,13,16} Το ετήσιο κόστος για τον αυτισμό στις Η.Π.Α υπολογίζεται στα 236 δις δολάρια.⁶ Έρευνες στην Αμερική αναφέρουν πως η αυτιστική διαταραχή είναι η ταχύτερα αυξανόμενη αναπτυξιακή αναπηρία.⁶ Αυτό φαίνεται πως οφείλεται στη βελτίωση και εξέλιξη της επιστήμης στα διαγνωστικά κριτήρια του αυτισμού, στη μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση επί του θέματος αλλά και στην αύξηση της έκθεση σε παράγοντες που συμβάλουν στην εκδήλωσή του.^{1,6}

ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ: Η ΜΗΤΡΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Εξέλιξη και ανατομία εγκεφάλου

Η αρχιτεκτονική του εγκεφαλικού φλοιού καθορίζεται κατά την προγεννητική ανάπτυξη.^{2,22} Κατά τη γέννησή του ο άνθρωπος έχει μια υπερπαραγωγή νευρώνων, περίπου 100 δις.² Μετά τον τοκετό το 50% περίπου υποβάλλονται σε μία επιλεκτική απόπτωση.² Έπειτα, την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο η συναπτική πυκνότητα αυξάνει σημαντικά για να μειωθούν πάλι κατά την παιδική και εφηβική ηλικία έχοντας τις πρώτες κινητικές και αισθητηριακές ωριμάνσεις.² Μεγαλώνοντας οι λειτουργίες γίνονται ολοένα και πιο σύνθετες.² Η παρεγκεφαλίδα αποτελεί μόνο το 10% του συνολικού εγκεφάλου ωστόσο σε ώριμη μορφή περιέχει περισσότερο από το 50% των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος.² Αν και είναι από τα πρώτα τμήματα του εγκεφάλου που σχηματίζεται, είναι το τελευταίο που ωριμάζει.² Έτσι κατά τη διαρκή ανάπτυξη και μορφοποίηση της παρεγκεφαλίτιδας για πολλούς μήνες μετά τη γέννηση του παιδιού, η πρόκληση διαταραχών είναι συχνή.² Η ανάπτυξη της επιστήμης και ιδίως η μαγνητική τομογραφία βοήθησε πολύ στην κατανόηση της δομής του εγκεφάλου, τον τρόπο ανάπτυξής του αλλά και τις μεταβολές που σχετίζονται με δυσλειτουργίες.²



Ανάπτυξη εγκεφάλου: Τοξικότητα και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ο εγκέφαλος του εμβρύου είναι ένα πολυσύνθετο, ευαίσθητο όργανο, αποτελούμενο από δισεκατομμύρια κύτταρα όπου δημιουργείται και αναπτύσσεται υπό πολύ στενό και συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο κατά την κύηση.^{1,2} Η ευαισθησία του αυτή τον κάνει εξαιρετικά ευπαθή όταν εκτεθεί σε τοξικούς παράγοντες εν συγκρίσει με μια ανάλογη έκθεση ενός ενήλικου εγκεφάλου.¹⁻³ Ο εγκεφαλικός αιματικός φραγμός του εμβρύου δεν έχει σχηματιστεί πλήρως μέχρι και τον έκτο μήνα της κύησης, αφήνοντας έτσι τον εγκέφαλο ανοχύρωτο σε τοξίνες όπως τα βαρέα μέταλλα που μπορούν να εισέλθουν στον οργανισμό του εμβρύου μέσω του μητρικού αίματος.² Ακόμα και μετά τη γέννηση του βρέφους, ο εγκέφαλος παραμένει ευαίσθητος και ευπαθής καθώς δεν είναι σε θέση να αποτοξινώσει εξωγενείς και λιπόφιλες ουσίες που μπορούν εύκολα να περάσουν σε αυτό μέσω του μητρικού γάλακτος.² Μελέτες έχουν δείξει πως το 1/6 των παιδιών στις Η.Π.Α αντιμετωπίζουν αναπτυξιακή δυσλειτουργία όπου στις περισσότερες περιπτώσεις ευθύνεται για αυτό το νευρικό σύστημα.² Η Αμερικανική Εθνική Ερευνητική Επιτροπή (US National Research Council) αναφέρει πως περίπου το 3% των αναπτυξιακών διαταραχών είναι το άμεσο αποτέλεσμα περιβαλλοντικών ρύπων

ενώ ένα 25% προκύπτει από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και ευαισθησίας του ανθρώπινου γονιδίου.²

Νευροπαθολογία αυτισμού

Οι μορφολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο των αυτιστικών φανερώνουν την προγεννητική έναρξη αυτής της παθολογίας.^{3,22,23} Ο εγκεφαλικός φλοιός παρουσιάζει ανωμαλίες στις συνελίξεις, υπερσυνέλιξη στους κροταφικούς λοβούς και διμερής ανοδική περιστροφή του ιππόκαμπου.²³ Ακόμη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου το βάρος και το μέγεθος του εγκεφάλου είναι μεγαλύτερο από το συνηθισμένο.²³ Η σημερινή επικρατούσα άποψη είναι πως οι μορφολογικές αλλοιώσεις στον αυτισμό συμβαίνουν στα πρώιμα στάδια της κύησης.²³ Μικροσκοπικές εξετάσεις αναφέρουν παχύτερο εγκεφαλικό φλοιό, ανώμαλα γραμμικά σχήματα, υψηλή πυκνότητα ιπποκαμπικών νευρώνων, παρουσία νευρώνων στο μοριακό στρώμα, νευρωνική αποδιοργάνωση και νευρωνικές ετεροτοπίες.²³ Άλλες αλλαγές που παρατηρούνται είναι η μείωση των κυττάρων Perkinje, της πυκνότητας των παρεγκεφαλιτιδικών κοκκιοκυττάρων καθώς και αναπτυξιακές ανωμαλίες στην ελαία.²³ Οι περιοχές της αμυγδαλής και του εγκεφαλικού φλοιού που παίζουν σημαντικό ρόλο στην

επικοινωνία και την κοινωνική συμπεριφορά πρέπει να εξεταστούν πιο διεξοδικά.^{19,25}

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΤΗΓΟΡΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ

Χημικοί παράγοντες

Έρευνες αναφέρουν χημικά στοιχεία και χημικές ενώσεις που πιθανόν ευθύνονται για την ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών διαταραχών - αυτισμού. Ενδεικτικά οι κυριότερες:¹

- Ο υδράργυρος (Hg) - κυρίως μεθυλικός υδράργυρος (CH₃Hg)
- Ο μόλυβδος (Pb)
- Το αρσενικό (As)
- Το μαγγάνιο (Mn)
- Το βρώμιο (Br) - κυρίως βρωμιούχες ενώσεις
- Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)
- Τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα
- Το διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (DDT)
- Αιθανόλη - αιθυλική αλκοόλη (CH₃CH₂OH)

Βαρέα μέταλλα ως παράγοντας κινδύνου

Η έκθεση σε βαρέα μέταλλα έχει συνδεθεί από πολλές έρευνες με τον αυτισμό.^{3,20,25,26} Οι πρώτες έρευνες μελέτησαν το μεθυλικό υδράργυρο (CH₃Hg) όπου διαπιστώθηκε **ότι** μπορεί να προκαλέσει βλάβες στην

φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου δημιουργώντας ένα φάσμα νευροαναπτυξιακών διαταραχών.^{1,25-27}

Επιπροσθέτως, μελέτη αναφέρει πως τα επίπεδα υδραργύρου, μόλυβδου και ψευδαργύρου στα δόντια αυτιστικών μωρών ήταν κατά μέσο όρο διπλάσια σε σύγκριση με των μη αυτιστικών.²⁰ Η έρευνα αναφέρεται ως στατιστικά μη σημαντική.²⁰ Η συχνότητα εμφάνισης αυτισμού αυξάνεται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά βαρέων μετάλλων όπως άνθρακα, μόλυβδου και υδραργύρου (περιοχές που γίνονται καύσεις) στην ατμόσφαιρα - υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση.^{20,26,28}

Υδράργυρος (Hg)

Ο υδράργυρος (Hg) είναι βαρέο μέταλλο ευρέως διαδεδομένο στο περιβάλλον. Η έκθεση σε επικίνδυνα επίπεδα υδραργύρου προκαλεί μόνιμες νευρολογικές και νεφρικές βλάβες.^{20,25} Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, είναι το στοιχείο που μαζί με τις ενώσεις του έχει κατηγορηθεί περισσότερο για την πρόκληση αυτισμού. Ανάμεσα σε 19 χημικές ουσίες ο υδράργυρος αποτέλεσε τον μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου (σχεδόν διπλάσιο).⁷ Η τοξικότητά του πιθανόν οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να τον αποβάλει.²⁰ Εμφανίζεται σε τρεις μοριακές μορφές: Στοιχειακός (Hg⁰), Ανόργανος (Hg²⁺) και Οργανικός (MeHg).²⁹ Τον οργανικό



υδράργυρο (MeHg) συναντάμε σε ποτάμια, λίμνες και ωκεανούς όπου η συσσώρευσή του μεγεθύνεται.^{26,29} Τα υψηλότερα επίπεδά του έχουν βρεθεί σε μεγάλα ψάρια όπου είναι η κύρια πηγή έκθεσης του ανθρώπου.^{26,29} Άλλες μορφές έκθεσης σε υδραργυροειδή είναι από τη χρήση φαρμάκων (μάτια, αφτιά, μύτη, λαιμό, δέρμα), κρεμών, αρωμάτων, καλλυντικών, εμβολίων, αλλεργικών τεστ, αντισηπτικών, απολυμαντικών, μυκητοκτόνων, ζιζανιοκτόνων, θερμομέτρων, οδοντιατρικών σφραγισμάτων και άλλα.^{7,26,29-32} Ο ανόργανος υδράργυρος (Hg^{2+}) είναι νεφροτοξικός και μπορεί να βλάψει τους μυϊκούς ιστούς.²⁰ Ωστόσο, ο πιο νευροτοξικός είναι ο μεθυλιδράργυρος ($MeHg^+$) ο οποίος έχει την ικανότητα διέλευσης του εγκεφαλικού φραγμού.^{20,27} Η μεγαλύτερη έκθεση στον υδράργυρο είναι από το περιβάλλον.^{20,25,26} Φυσικές πηγές υδραργύρου (Hg) είναι τα ηφαίστεια, οι θάλασσες, τα ιζήματα, οι πυρκαγιές των δασών.²⁹ Ανθρωπογενείς πηγές υδραργύρου (Hg) είναι η εξόρυξή του, η κατασκευή χλωροαλκάλης και η καύση των ορυκτών καυσίμων.^{20,29} Τελευταίες μελέτες τονίζουν πως ακόμα και πρόσληψη μικρής δόσης οργανικού υδράργυρου (MeHg) έχει δυσμενείς νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις ενώ ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στις εγκύους και τις θηλάζουσες για το παιδί.²⁹ Η Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration)

εκτίμησε ότι περίπου το 16% των γυναικών (16-49 ετών) έχουν στο αίμα τους υψηλότερα επίπεδα υδραργύρου από το φυσιολογικό.²⁰

Χρήση υδραργύρου και συνέπειες - ιστορική αναδρομή

Οι τοξικές επιδράσεις του υδραργύρου ήταν γνωστές από την αρχαιότητα (αρχαία Ελλάδα-Ρωμαϊκή αυτοκρατορία).^{7,29} Οι καταστροφικές συνέπειες των ενώσεων του ανακαλύφθηκαν πολύ αργότερα.^{7,29} Το ξεκίνημα είχε γίνει περίπου στο 1880 για τη θεραπεία της σύφιλης όπου χρησιμοποιήθηκε αιθυλικός υδράργυρος ως συντηρητικό του εμβολίου και ενώσεις αιθυλικού υδραργύρου με την μορφή διμεθυλικού υδραργύρου.²⁹ Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα ο οργανικός υδράργυρος (MeHg) χρησιμοποιήθηκε στην γεωργία υπό την μορφή μυκητοκτόνων με αποτέλεσμα την έκθεση στην ουσία.^{7,29} Η πρώτη αναφορά και περιγραφή νευρολογικών συμπτωμάτων από δηλητηρίαση και έκθεση σε οργανικό υδράργυρο (MeHg) αναφέρθηκε το 1938 από εργαζομένους εργοστασίου.^{7,29} Οι νευροτοξικές επιδράσεις του οργανικού υδράργυρου (MeHg) έγιναν εμφανείς τις δεκαετίες του 50' και του 60' όταν συνέβησαν δύο μαζικές καταστροφές στην Μιναμάτα και την Νιγκάτα της Ιαπωνίας.²⁹ Απελευθερώθηκε ακεταλδεΐδη από μια παραγωγική μονάδα, μολύνοντας τη θάλασσα και τους οργανισμούς της.²⁹ Στον κόλπο της

Μιναμάτα, τα σύνδρομα που προκαλούνταν από τη μόλυνση με οργανικό υδράργυρο (MeHg) ονομάστηκαν «ασθένεια της Μιναμάτα».²⁹ Στο Ιράκ το 1970 σπόροι που χρησιμοποιούσαν για την δημιουργία ψωμιού τους επεξεργάζονταν με οργανικό υδράργυρο (MeHg).²⁹ Το αποτέλεσμα ήταν η δηλητηρίαση χιλιάδων ανθρώπων και ο θάνατος περίπου 500.²⁹ Οι περιγραφές των συμπτωμάτων της έκθεσης στον οργανικό υδράργυρο (MeHg) στα προαναφερθέντα ατυχήματα ήταν παρόμοιες (νευροτοξικότητα).²⁹

Χρήση υδραργυρικών ενώσεων στον εμβολιασμό

Ο εμβολιασμός είναι κάτι που έχει συνδεθεί με την εκδήλωση αυτισμού. Οι πρώτες φωνές ακούστηκαν περίπου στις αρχές της δεκαετίας του 90' στις Η.Π.Α, τη Βρετανία αλλά και σε άλλες χώρες καθώς αμέσως μετά τον εμβολιασμό του πολλαπλού εμβολίου κατά της γρίπης, παρατηρήθηκαν αυτιστικές εκδηλώσεις στα παιδιά.^{20,29} Στη Βρετανία στοχοποίησαν ως αιτία το εμβόλιο MMR (ιλαρά, ερυθρά παρωτίτιδα) ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες την θιμεροσάλη (περιείχε αιθυλικό υδράργυρο) που τη χρησιμοποιούσαν στα φιαλίδια των εμβολίων.^{1,33} Εμβόλια που είχαν θιμεροσάλη και ελέχθησαν επίσης για τη σύνδεσή τους με τις αυτιστικές εκδηλώσεις ήταν της

διφθερίτιδας, του τετάνου, του κοκίτη και της αντι D ανοσοσφαιρίνης.^{1,20,23,33}

Σύνδεση θιμεροσάλης με αυτισμό

Η θιμεροσάλη ή μερθειολικό είναι μια οργανοϋδραργυρική ένωση (49% υδράργυρος – Hg).^{1,23,29,33} Εισήχθη ως συντηρητικό εμβολίων περί τα 1930 μετά από σειρά μελετών για την επίδρασή της σε ζώα και ανθρώπους και μετά από απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της.²⁹ Χρησιμοποιήθηκε κατά κόρων στα φιαλίδια των εμβολίων για την πρόληψη της μικροβιακής μόλυνσης.^{1,23,29,33} Μετά από σχεδόν 60 χρόνια χρήσης της, πρώτες η Σουηδία και η Δανία εξέφρασαν έντονες ανησυχίες για την ασφάλεια των εμβολίων που περιέχουν θιμεροσάλη ώσπου το 1993 την απέσυραν.³³ Το 2001 και οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής την απέσυραν από την αγορά τους.³³ Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα και σήμερα αναπτυσσόμενες χώρες που χρησιμοποιούν φιαλίδια εμβολίων με θιμεροσάλη.²⁹ Έρευνες κατά καιρούς αναφέρουν πως συνδέεται άμεσα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και αυτισμό.^{1,23,29,33} Από την άλλη πλευρά, μελέτες που πραγματοποιούνται σε Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία κ.α, μελέτες κοορτής, ασθενών – μαρτύρων, οικολογικές και συγχρονικές μελέτες, δεν αποδεικνύουν σύνδεση της θιμεροσάλης με τον αυτισμό, αφήνοντας τις απόψεις να δίστανται.^{1,23,29,33} Έρευνα που



πραγματοποιήθηκε στη Δανία αναφέρει πως ακόμα και μετά την διακοπή χρήσης της θιμεροσάλης στα εμβόλια, ο αριθμός των περιστατικών αυτισμού παρέμεινε σταθερός.^{1,23,33} Παρά όλα αυτά, η επίπτωση του αυτισμού αυξάνεται συνεχώς παρότι απομακρύνθηκε από τα φιαλίδια των εμβολίων σε πολλά κράτη.^{1,23,33}

Οδοντιατρικά αμαγάλματα

Τα οδοντιατρικά αμαγάλματα περιέχουν περίπου 50% υδράργυρο, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου στην εκδήλωση αυτισμού.³³ Μελέτες έχουν δείξει πως σχετίζονται με τα επίπεδα υδραργύρου στον εμβρυικό ιστό και στο μητρικό γάλα.²³ Τελευταίες μελέτες ωστόσο αποδεικνύουν ότι δεν συνδέονται με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου με τις μελέτες αυτές να μην είναι εξειδικευμένες.^{23,33} Όσες από αυτές εξειδικεύονται, βρίσκουν σημεία σύνδεσης.^{23,33}

Βρωμιούχα (PBDE) και αυτισμός

Τα επίπεδα ύπαρξης των βρωμιούχων επιβραδυντικών ουσιών (BFR) στο περιβάλλον έχουν αυξηθεί πολύ τα τελευταία χρόνια.³⁴ Υψηλά είναι και τα επίπεδα που εντοπίζονται παγκοσμίως στο μητρικό γάλα και στο εμβρυικό αίμα.³⁴ Ενώσεις αυτής της κατηγορίας μπορούν και φέρονται ως ορμονομιμητές ακόμα και όταν οι δομικές ομοιότητες δεν είναι άμεσα εμφανείς.³⁴ Οι

πολυβρωμοδιφαινυλαιθέρες (PBDE) είναι χημικά επιβραδυντικά φλόγας που τις συναντάμε σε ηλεκτρονικά προϊόντα, κλωστοϋφαντουργικά κ.α.³⁴ Είναι χημικά ανάλογα των θυρεοειδικών ορμονών, κάτι που τα κάνει ικανά να ρυθμίσουν τον ακριβή χρόνο της ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης του εγκεφάλου.³⁴ Οι πολυβρωμοδιφαινυλαιθέρες (PBDE) προσκολλούνε με τη θυρεοειδική ορμόνη που μεταφέρει πρωτεΐνες και μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν με υποδοχείς ανδρογόνων και οιστρογόνων.^{21,34} Η έγκυος μπορεί να εκτεθεί μέσω τροφίμων, σκόνης κ.α. προσβάλλοντας έτσι τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του εμβρύου.^{21,34}

Δισφαινόλη Α (BPA)

Η δισφαινόλη Α (BPA) είναι μια οργανική, άχρωμη, στερεή ένωση, διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες αλλά όχι στο νερό.^{2,35,36} Χρησιμοποιείται για την παραγωγή πολυκαρβονικού πλαστικού ή εποξικών ρητίνων και βρίσκεται σε πλαστικά προϊόντα όπως τα μπιμπερό.^{2,35} Αμερικανική έρευνα για το Disease Control and Prevention (Έλεγχος και Πρόληψη Ασθενειών) βρήκε την ουσία στο 95% των ούρων σε δείγμα 394 βρεφών.² Το 2007 το National Toxicology Program Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (Κέντρο Εθνικού Προγράμματος Τοξικολογίας για την Αξιολόγηση του Κινδύνου στην Ανθρώπινη

Αναπαραγωγή) εξέφρασε την ανησυχία ότι η έκθεση σε BPA μπορεί να έχει συμπεριφορικές ή νευρολογικές επιπτώσεις στα παιδιά, τα έμβρυα, τα βρέφη και τις εγκύους.^{2,35,36}

Χλωροπύριφος

Είναι οργανοφωσφορικό εντομοκτόνο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως μέχρι πριν λίγα χρόνια σε σχολεία, σπίτια και στη γεωργία.^{1,18} Σε πειραματική μελέτη που εξέθεσε νεογέννητα τρωκτικά σε χαμηλές δόσεις χλωροπύριφου αποδείχθηκε ότι προκάλεσε μείωση των νευρώνων, της νοημοσύνης και αλλαγή της συμπεριφοράς τους.^{1,18,37}

Ιατροφαρμακευτικές ουσίες που έχουν κατηγορηθεί

Το μέγεθος, η χημική δομή και οι φαρμακολογικές επιδράσεις των τεσσάρων παρακάτω φαρμάκων είναι διαφορετικές.¹⁹ Ωστόσο, επειδή και οι τέσσερις έχουν συσχετιστεί με τον αυτισμό μπορεί να έχουν κοινές δράσεις στη νευροαναπτυξιακή διαδικασία.¹⁹ Έχει αποδειχθεί ότι δρουν στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου.^{1,18} Όμως, δεν μπορεί ακόμα να αποκλειστεί ότι ο αυτισμός μπορεί να ξεκινήσει και σε άλλα στάδια της ανάπτυξης ή ότι άλλες, μεταγενέστερες εκθέσεις προκαλούν τη διαταραχή.^{1,18}

Βαλπροϊκό οξύ (VPA)

Το βαλπροϊκό οξύ είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη αντιεπιληπτική αγωγή.^{19,25} Μπορεί να προκαλέσει εκ γενετής ανωμαλίες στους ανθρώπους και για αυτό έχει χαρακτηριστεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων ως «κατηγορία Δ'» για την εγκυμοσύνη.¹⁹ Τα παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό οξύ μπορεί να εμφανίσουν ανωμαλίες οι οποίες χαρακτηριστικά ονομάζονται «εμβρυικό βαλπροϊκό σύνδρομο».^{19,25} Φαίνεται πως τα οφέλη για τη μητέρα αξιολογούνται πολύ πιο σπουδαία από τις αρνητικές επιδράσεις στο έμβρυο από τη χορήγηση του.^{1,18,19} Έρευνα αναφέρει πως περίπου 6 από τα 57 παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά στα πρώιμα στάδια της κύησης, παρουσίασαν αυτισμό ενώ αυτιστικά χαρακτηριστικά παρουσίασαν ακόμα περισσότερα (μέση τιμή χρόνου έκθεσης: περίπου 3-4 εβδομάδες της κύησης).^{1,18,19} Πειράματα σε ζώα (πιθήκους, κουνέλια, ποντίκια), είχαν ως αποτέλεσμα σκελετικές ανωμαλίες, καρδιακά προβλήματα, ανωμαλίες στο νευρικό σωλήνα, δισχιδή ράχη, ενώ κυρίως σε αρουραίους η ενδομήτρια έκθεση τους προκάλεσε προβλήματα συμπεριφοράς.^{18,19,24,25} Τέλος, προγενετική έκθεση αρσενικών αρουραίων φανέρωσε τη μεγαλύτερη ευαισθησία τους εν συγκρίσει με τους θηλυκούς.³⁸

Αιθανόλη



Η αιθανόλη ή αιθυλική αλκοόλη ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) είναι μια αλκανόλη.¹⁹ Η κατάχρηση αιθανόλης είναι ένα από τα πολύ μεγάλα προβλήματα δημόσιας υγείας.¹⁹ Σε πολλές χώρες του κόσμου παρατηρείται το φαινόμενο της αύξησης της κατανάλωσης στις εγκυμονούσες.^{19,39} Τα έμβρυα που εκτίθενται σε αυτήν χαρακτηρίζονται συχνά με τον όρο «εμβρυικός αλκοολισμός» επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη μετανάστευση και την απόπτωση.^{1,18,19} Η αιθανόλη μπορεί ακόμα να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες στα κύτταρα.^{1,18,19,39} Οι μελέτες δεν έχουν δείξει άμεση σύνδεση του αυτισμού με την αιθανόλη ως στοιχείο, ωστόσο αρκετά σημαντική σύνδεση έχει γίνει με τον αυτισμό και την έκθεση στην ουσία κατά την 3-5 εβδομάδα της κύησης.^{1,18,19,39}

Θαλιδομίδη

Η θαλιδομίδη δημιουργήθηκε περίπου στα 1950 και περιγράφεται ως ηρεμιστικό - υπνωτικό - αντιεμετικό χάπι. Οι επιπτώσεις της διαφέρουν στα πρωτεύοντα θηλαστικά σε σχέση με τα τρωκτικά.^{18,19} Έχει κατηγορηθεί για δυσπλασίες και πως αναστέλλει την μετανάστευση των κυττάρων.^{18,19} Αναφέρεται πως προκαλεί διαταραχές στην αγγειογένεση και στην ανάπτυξη των αγγείων του αίματος.^{18,19} Μελέτες έχουν παρατηρήσει αυξημένη επίπτωση αυτισμού σε παιδιά που είχαν εκτεθεί προγεννητικά στην χημική ουσία

(μέση τιμή χρόνου έκθεσης: 20 – 24 μέρες μετά τη σύλληψη).^{19,25}

Μισοπροστόλη

Η μισοπροστόλη ή μεθυλική επτανοάτη είναι μεθυλικός εστέρας της προσταλαδίνης E1.^{19,40} Χρησιμοποιείται για την πρόληψη των γαστρικών ελκών και επίσης δεδομένου ότι προκαλεί συσπάσεις στη μήτρα έχει χρησιμοποιηθεί και για «αυτό-άμβλωση», με χαμηλή ωστόσο αποτελεσματικότητα.¹⁹ Έρευνα σε επτά αυτιστικά παιδιά στη Βραζιλία, τα τέσσερα (57,1%) είχαν εκτεθεί προγεννητικά στην χημική ουσία κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μετά από άκαρπες προσπάθειες για «αυτό-άμβλωση» (μέση τιμή χρόνου έκθεσης: περίπου την 6^η εβδομάδα της κύησης).¹ Ωστόσο μελέτη αναφέρει πως δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις (πειράματα σε ποντίκια) από την έκθεση στην ουσία.⁴⁰

Ανεξερεύνητες χημικές ουσίες

Ο άνθρωπος κινδυνεύει εκτιθέμενος σε περισσότερες από 3000 χημικές συνθετικές ουσίες που παράγονται σε ποσοστό άνω των 100 τόνων το χρόνο (High Producing Volume).¹ Αυτές τις ουσίες τις συναντάμε σε προϊόντα όπως καλλυντικά, καύσιμα, φάρμακα, και δομικά υλικά.^{1,39,40} Συχνά τις βρίσκουμε σε περιοχές με επικίνδυνα απόβλητα ενώ ανιχνεύονται ακόμα στον αέρα, τα τρόφιμα και το πόσιμο νερό.^{1,28}

Σημαντικές ποσότητες αρκετών εκατοντάδων χημικών ουσιών υψηλού παραγωγικού όγκου βρίσκονται στα ούρα και το αίμα όλων των Αμερικανών καθώς και στο μητρικό γάλα και το αίμα του ομφάλιου λώρου των νεογέννητων.¹ Λιγότερο από το 20% αυτών των χημικών ουσιών έχουν ελεγχθεί για τη σύνδεσή τους με νευροαναπτυξιακή τοξικότητα.¹ Περίπου 200 βιομηχανικές χημικές ουσίες-μέταλλα, διαλύτες και φυτοφάρμακα είναι νευροτοξικές για τον εγκέφαλο των ενηλίκων.¹ Λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη ευαισθησία του ανθρώπινου εγκεφάλου (ιδίως προγεννητικά αλλά και τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση) σε τοξικές χημικές ουσίες, η πιθανότητα πολλές από τις ανεξερεύνητες ουσίες να προκαλούν νευροαναπτυξιακές διαταραχές (αυτισμό) αυξάνεται.^{1,22,31}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες μόλις δεκαετίες η επιστημονική κοινότητα περιέγραψε και όρισε τον αυτισμό. Η πλήρης εξερεύνηση και αποκρυπτογράφηση αυτής της ιδιαίτερης νευροαναπτυξιακής διαταραχής δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. Οι υποθέσεις των ερευνητών είναι πολλές γύρω από τα αίτια πρόκλησής του, κανένα όμως τελικό και βέβαιο συμπέρασμα δεν έχει εξαχθεί μέχρι σήμερα. Βήματα μπροστά έχουν γίνει, όμως χρειάζεται ακόμα μεγαλύτερη, εντατικότερη και συστηματικότερη έρευνα των

παραγόντων που έχουν κατηγορηθεί, των ανεξερεύνητων παραγόντων, των γονιδίων και της βιολογίας των αυτιστικών. Η επιστήμη καθημερινά εξελίσσεται και εκεί εναποθέτουν τις ελπίδες τους οι διαγνωσθέντες, οι οικογένειές τους και οι κοινωνίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:219-225.
2. Kallia M. Brain development: anatomy, connectivity, adaptive plasticity, and toxicity. *Metabolism* 2008; 57(Suppl 2):2-5.
3. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS One* 2016; 11(9).
4. Christensen D, Baio J, Van Naarden, Braun K, Bilder D, Charles J, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States. 2012; *Morb and Mortal Wkly Rep* 2016, 1;65(3):1-23.



5. W.H.O. 2016. Autism Spectrum Disorders. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/en/>. Assessed on: 19 January 2017.
6. Autism Society. 2016. Facts and Statistics. Available at: <http://www.autism-society.org/what-is/facts-and-statistics/>. Assessed on: 19 January 2017.
7. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. A comprehensive review of mercury provoked autism. *Indian J Med Res* 2008; 128:383-411.
8. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, Lasalle J, Yee BK, Van de Water J, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. *Neurotoxicology* 2008;29:532-545.
9. Tsiantis G. Introduction to paedopsychiatry. Kastanioti, Athens, 2001.
10. Bryson SE, Zwaigenbaum L, Brain J, Roberts W, Szatmari P, Rombough V, et al. A prospective case series of high – risk infants who developed autism. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:12-24.
11. Merin N, Young G, Ozonoff S, Roger SJ. Visual fixation patterns during reciprocal social interaction distinguish a subgroup of 6-month-old infants at-risk for autism from comparison infants. *J Autism Dev Disord* 2007;37:108-121.
12. Francis K. The projection of autism spectrum disorders (ASDs) in adult life. *Psychiatriki* 2012; 23:66-73.
13. Sullivan M, Finelli J, Marvin A, Garret – Mayer E, Bauman M, Landa R. Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorder: a prospective study. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:37-48.
14. Murray D, Lesser M, Lawson W. Attention, monotropism and diagnostic criteria for autism. *Autism* 2005; 9:139.
15. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Ditchet LE, Volkman F. Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:62-72.
16. Celani G. Human beings, animals and inanimate objects: What do people with autism like?. *Autism* 2002; 6:93.
17. Watson LR, Baranek GT, Crais ER, Reznick S, Dykstra J, Perryman T. The first year inventory: Retrospective parent responses to a questionnaire designed to identify one-year-olds at risk for autism. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:49-61.

-
18. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Intern J Dev Neurosci* 2005; 23:189-199.
19. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon D, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:1254-1265.
20. Currenti SA. Understanding and Determining the Etiology of autism. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30:161-171.
21. Silva MH, Gammon D. An assessment of the developmental, reproductive, and neurotoxicity of endosulfan. *Birth Defects Res B* 2009; 86:1-28.
22. Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Nicolai L. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, I.Q and Adaptive Functioning. *J Genet Psychol*. 2015;176(1-2): 1-10.
23. Roman GC. Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci* 2007; 262:15-26.
24. Ouchi-Katayama A, Monma A, Sekino Y, Moriguchi T, Sato K. Comparative gene expression analysis of the amygdale in autistic rat models produced by pre- and post- natal exposures to valproic acid. *J toxicol Sci*. 2013;38(3):391-402.
25. Hill DS, Cabrera R, Wallis Schultz D, Zhu H, Finnel RH, Wiodarcsyk BJ. Autism-Like Behavior and Epigenetic Changes Associated with Autism as Consequences of in Utero Exposure to Environmental Pollutants in a Mouse Model. *Behav Neurol*. 2015;2015:426263.
26. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014;4: e360.
27. Van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, et al. Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury. *Epidemiology* 2013; 24(5): 651-9.
28. Guxens M, Ghassabian A, Gonq T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2016;124(1): 133-40.
29. Aschner M, Ceccatelli S. Are neuropathological conditions relevant to ethylmercury exposure?. *Neurotox Rresearch* 2011;18:59-68.
-



30. Baqasra Q, Golkar Z, Garcia M, Rice LN, Pace DG. Role of perfumes in pathogenesis of autism. *Med Hypotheses* 2013; 80(6): 795-803.
31. Lee J, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental Neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology* 2015;335: 1-10.
32. Shelton JF, Gerahty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014; 122(10): 1103-9.
33. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism?. *Acta Neurobiol Exp* 2010;70:187-195.
34. Messer A. Mini-review: Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants as potential autism risk factors. *Physiol Behav* 2010; 100:245-249.
35. Kaur K, Simon AF, Chauhan V, Chauhan A. Effects of bisphenol A on *Drosophila melanogaster* behavior – a new model for the studies on neurodevelopmental disorders. *Behav Brain Res* 2015; 284: 77-84.
36. Sadowski RN, Wise LM, Park PY, Schantz SL, Juraska JM. Early exposure to bisphenol A alters neuron and glia number in the rat prefrontal cortex of adult males, but not females. *Neuroscience* 2014; 279: 122-33.
37. De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L, Calamandrei G. Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. *PLoS One* 2015;10(3).
38. Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Park JH, Kim HJ, et al. Male specific alteration in excitatory post-synaptic development and social interaction in pre-natal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *J Neurochem* 2013; 124(6): 832-43.
39. Barua S, Junaid MA. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics* 2015;7(1): 85-102.
40. Koenig CM, Walker CK, Qi L, Pessah IN, Berman RF. Lack of evidence for neonatal misoprostol neurodevelopmental toxicity in C57BL6/J mice. *PLoS One* 2012;7(6): e38911.