

Πρώιμη διάγνωση του αυτισμού: Φαινότυπος-ενδοφαινότυπος

Σ. Κωτσόπουλος

Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές - ΕΨΥΠΕΑ, Μεσολόγγι

Ψυχιατρική 2015, 26:273–281

Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) αποτελούν αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος κλινικών και ερευνητών λόγω του υψηλού επιπολασμού (περίπου 1%) στον παιδικό πληθυσμό, της σοβαρότητας, και της χρονιότητας που παρουσιάζουν. Η ερευνητική προσπάθεια είναι εντατική τα τελευταία χρόνια με επίκεντρο την πρώιμη διάγνωση, την εξέλιξη της διαταραχής κατά την πρώτη παιδική ηλικία και τη θεραπευτική παρέμβαση. Η νεότερη έρευνα έχει δείξει ότι η πλέον αισιόδοξη αντιμετώπιση του αυτισμού προσφέρεται από την πρώιμη διάγνωση και εξίσου σημαντικό την πρώιμη και εντατική θεραπευτική παρέμβαση. Η αναβολή της διάγνωσης πέραν από τη νηπιακή ηλικία αποτελεί απώλεια πολύτιμου χρόνου. Μέχρι πρόσφατα εθεωρείτο ότι έγκυρη διάγνωση μπορούσε να γίνει από την ηλικία των 3 ετών και άνω. Νεότερες παρατηρήσεις από την παρακολούθηση παιδιών που βρίσκονται σε κίνδυνο για αυτισμό λόγω γενετικής επιβάρυνσης (είχαν μεγαλύτερο/η αδελφό/ή με αυτισμό) έχουν δείξει ότι διακριτά χαρακτηριστικά του αυτισμού εμφανίζονται προς το τέλος του πρώτου χρόνου και η διάγνωση μπορεί να γίνει με εγκυρότητα μέχρι τη συμπλήρωση του δεύτερου χρόνου. Από άποψη κλινικής παρατήρησης σημειώνεται ότι τα πρώιμα σημεία κινδύνου για αυτισμό αφορούν στην κοινωνική επικοινωνία (π.χ. μειωμένη ανταπόκριση στο άκουσμα του ονόματος και στην από κοινού προσοχή), επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές-κινήσεις του σώματος ή ασυνήθιστη χρήση αντικειμένων (π.χ. εντατική οπτική παρατήρηση αντικειμένων και στερεότυπες κινήσεις με χτυπήματα ή στριφογύρισμα), ασυνήθιστη ρύθμιση του συναισθήματος (μειωμένο θετικό και αυξημένο αρνητικό συναίσθημα). Παρατηρείται επίσης εκτροπή σε αναπτυξιακά χαρακτηριστικά όπως η γλώσσα (αντίληψη λέξεων και επανάληψη-εκφορά) και κινητικότητα (ιδιαίτερα έλεγχος της στάσης του σώματος-χαρακτηριστική είναι η πτώση της κεφαλής προς τα πίσω όταν το νήπιο κρατείται σε οριζόντια θέση). Η μελέτη των διαφόρων απόψεων του ενδοφαινότυπου σε νήπια σε κίνδυνο για αυτισμό βρίσκεται στα αρχικά στάδια της διερεύνησης. Η πρόσφατη έρευνα έχει δείξει ότι ορισμένα νευροβιολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αποφυγή βλεμματικής επαφής, την υστέρηση στην ανάπτυξη λεκτικής επικοινωνίας και την αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής, δίνουν τη δυνατότητα στον κλινικό να παρακολουθήσει ήδη από τη συμπλήρωση του πρώτου χρόνου το παιδί που βρίσκεται σε

κίνδυνο για αυτισμό. Σε αντίθεση με την πρόοδο στην κλινική αναγνώριση των πρώιμων σημείων του αυτισμού οι προσπάθειες που αφορούν στις αποτελεσματικές πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις υστερούν. Κάποιες δοκιμασμένες εντούτοις μέθοδοι για παιδιά προσχολικής ηλικίας όπως η «Πρώιμη Παρέμβαση» – “Denver Model” που επικεντρώνει το ενδιαφέρον στην οικογένεια, δηλαδή στο φυσικό περιβάλλον του παιδιού, μπορούν για τον έμπειρο θεραπευτή να αποτελέσουν αποτελεσματικό πλαίσιο παρέμβασης.

Λέξεις κλειδιά: Αυτισμός, πρώιμη διάγνωση, φαινότυπος, ενδοφαινότυπος.

Εισαγωγή

Η πρώιμη διάγνωση του αυτισμού και η χωρίς καθυστέρηση έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης αναγνωρίζεται ότι αποτελούν ενέργειες που προσφέρουν την καλύτερη δυνατή πρόγνωση για το παιδί.^{1,2} Εντούτοις έγκαιρη διάγνωση προϋποθέτει ικανοποιητική αναγνώριση των πρώιμων κλινικών εκδηλώσεων του αυτισμού.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου του αυτισμού, σύμφωνα με την πρόσφατη ταξινόμηση του DSM-5 (2013) (βλέπε Παράρτημα), αποτελούν η σοβαρή δυσχέρεια στην κοινωνική επικοινωνία και συναλλαγή και οι στερεοτυπίες και οι εμμονές που περιορίζουν τις δυνατότητες επιτυχημένης ανταπόκρισης και προσαρμογής του ατόμου στις μεταβαλλόμενες συνθήκες του περιβάλλοντος. Τα ελλείμματα στην ανάπτυξη της γλώσσας και της κινητικότητας καταχωρούνται επίσης ως χαρακτηριστικά του αυτισμού.

Η πρώιμη διάγνωση είναι συνάρτηση της αναγνώρισης από τον ειδικό των κλινικών χαρακτηριστικών του αυτισμού η οποία δεν είναι πάντα ευχερής στα πρώτα στάδια εμφάνισης στο νήπιο. Για τον λόγο αυτόν η κλινική διάγνωση συχνά δεν γίνεται πριν την ηλικία των 36 μηνών τότε που οι συμπεριφορές του αυτισμού έχουν λάβει τη χαρακτηριστική τους μορφή. Όμως ακόμη και τότε η διάγνωση μπορεί να είναι αβέβαιη σε περιπτώσεις που οι κλινικές εκδηλώσεις της διαταραχής δεν είναι τυπικές όπως συμβαίνει σε αρκετές περιπτώσεις.

Η διάγνωση του αυτισμού γίνεται συνήθως όταν οι γονείς αντιληφθούν ότι το νήπιο υπολείπεται στην ψυχοκοινωνική του ανάπτυξη. Τότε αρχίζει η αναζήτηση των ειδικών που θα καθορίσουν τη φύση του προβλήματος και θα προσφέρουν ειδική θεραπευτική

παρέμβαση. Η αναζήτηση είναι επείγουσα επειδή η απώλεια χρόνου είναι εις βάρος του παιδιού.

Τα ερωτήματα τα οποία θα επιχειρηθεί να απαντηθούν στην παρούσα ανασκόπηση με τεκμηριωμένες παρατηρήσεις μπορούν να συνοψισθούν ως εξής: πότε, σε ποιους μήνες παρατηρείται η ανάπτυξη και με ποια χαρακτηριστικά του αυτισμού κατά την περίοδο της νηπιακής ανάπτυξης; Είναι δυνατή με εγκυρότητα η διάγνωση του αυτισμού πριν την ηλικία των 36 μηνών; Θα ερευνηθούν επίσης χαρακτηριστικά του ενδοφαινότυπου του αυτισμού στη νηπιακή ηλικία που είναι δυνατόν να προβλέψουν την ανάπτυξη του συνδρόμου και να συμβάλουν στην πρώιμη διάγνωση.

Φαινότυπος

Κλινικές παρατηρήσεις – Ανάδυση του φαινοτύπου του αυτισμού

Μέχρι πρόσφατα οι πληροφορίες για τις πρώιμες κλινικές εκδηλώσεις του αυτισμού προέρχονταν από τις αναμνήσεις γονέων και από βίντεο που οι γονείς είχαν κρατήσει από τα πρώτα χρόνια του παιδιού. Οι πληροφορίες που συλλέγονταν με τον τρόπο αυτόν είχαν περιορισμένη εγκυρότητα. Τελευταίως εντούτοις συστηματικές παρατηρήσεις καταχωρούνται με έναρξη από τη βρεφική ηλικία μέχρι τους 36 μήνες σε παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο να παρουσιάσουν αυτισμό σε σύγκριση με παιδιά εκτός κινδύνου, με τυπική ανάπτυξη. Το βρέφος-νήπιο σε κίνδυνο για αυτισμό θεωρείται εκείνο με μεγαλύτερο αδελφό/ή με αυτισμό. Ο κίνδυνος για το παιδί αυτό συνίσταται σε γενετική επιβάρυνση. Η παρατήρηση σε μεγάλο δείγμα παιδιών που είχαν μεγαλύτερο σε ηλικία αδελφό/ή με αυτισμό έχει δείξει ότι από αυτά 18,7% μέχρι την ηλικία των 36 μηνών παρουσίασαν διαταραχές αυτιστικού φάσματος.³ Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η παρακολούθηση 170 νηπίων

σε κίνδυνο για αυτισμό από παραπομπές παιδιών σε τρία διαγνωστικά κέντρα του Καναδά. Στην ηλικία ήδη των 12 μηνών 19,4% των νηπίων παρουσίασαν χαρακτηριστικά φαινοτύπου ευρέως φάσματος αυτισμού.⁴ Στον γενικό πληθυσμό η επίπτωση του αυτισμού κατά συντηρητική εκτίμηση δεν υπερβαίνει το 1% (DSM-5, 2013).⁵

Ερώτημα που έχει επιχειρηθεί να απαντηθεί είναι αν τα σημεία του αυτισμού είναι παρόντα νωρίς, ευθύς μετά τη γέννηση όπως υπέθεσε ο Kanner και όπως πιστευόταν μέχρι πρόσφατα, ή εμφανίζονται αργότερα. Οι πρόσφατες παρατηρήσεις δεν επιβεβαιώνουν την άποψη ότι τα σημεία του αυτισμού είναι παρόντα κατά τη γέννηση. Μία από τις πρώτες παρατηρήσεις σε πρώιμη ηλικία 87 νηπίων σε κίνδυνο για αυτισμό με αξιολόγηση στους 6, 14 και 24 μήνες με την κλίμακα Mullen Scales of Early Learning (MSEL) έδειξε ότι τα 24 παιδιά που αργότερα διαγνώστηκαν με αυτισμό, στην ηλικία των 6 μηνών δεν παρουσίασαν διαφορές με εκείνα που δεν εμφάνισαν αυτισμό ενώ στους 14 μήνες η ίδια ομάδα παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία σε όλες τις κλίμακες εκτός από την οπτική αντίληψη. Στους 24 μήνες η ίδια ομάδα σημείωσε σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία σε όλες τις κλίμακες MSEL συμπεριλαμβανομένων της αδρής και λεπτής κινητικότητας.⁶

Στην περισσότερο εμπεριστατωμένη μέχρι σήμερα σχετική μελέτη των Ozonoff et al⁷ αναφέρονται παρατηρήσεις σε 25 παιδιά σε κίνδυνο για αυτισμό τα οποία ανέπτυξαν αυτισμό, σε σύγκριση με 25 παιδιά που δεν βρίσκονταν σε κίνδυνο και δεν ανέπτυξαν αυτισμό παρουσιάζοντας τυπική ανάπτυξη. Σε κίνδυνο για αυτισμό ήταν τα παιδιά που είχαν μεγαλύτερο/η αδελφό/ή με αυτισμό. Και οι δύο ομάδες παιδιών παρακολούθησαν μέχρι την ηλικία των 36 μηνών. Η παρατήρηση έγινε κάτω από πειραματικές συνθήκες κατά τις οποίες το παιδί βιντεοσκοπήθηκε στις ηλικίες 6,12,18,24 και 36 μήνες. Αξιολογήθηκε η επικέντρωση της προσοχής στο πρόσωπο, η ανταπόκριση στον παρατηρητή, το κοινωνικό χαμόγελο, η εκφορά φθόγγων. Στα χαρακτηριστικά αυτά δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών στην ηλικία των 6 μηνών. Σημειώνεται μάλιστα ότι τα παιδιά που αργότερα ανέπτυξαν αυτισμό είχαν ανταποκριθεί λίγο καλύτερα σε σχέση με εκείνα της

ομάδας ελέγχου. Σημαντική όμως υποχώρηση παρατηρήθηκε στις εκδηλώσεις κοινωνικής ανταπόκρισης στον εξεταστή μετά τους 6 μήνες με απώλεια της ικανότητας βλεμματικής επαφής και του κοινωνικού χαμόγελου. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών ήταν σημαντικές στους 12 μήνες, και στους 18 μήνες τα παιδιά με αυτισμό είχαν αναπτύξει όλα τα τυπικά χαρακτηριστικά της διαταραχής. Οι ερευνητές παρατηρούν ότι τα σημεία του αυτισμού εμφανίζονται στη διάρκεια του χρόνου με την προοδευτική απώλεια βασικών κοινωνικών συμπεριφορών επικοινωνίας. Είναι ενδιαφέρον ότι οι γονείς δεν αντιλήφθηκαν τα πρώιμα σημεία έκπτωσης που είχε καταγράψει η έρευνα στην ικανότητα των παιδιών για επικοινωνία. Σοβαρή εντούτοις οπισθοδρόμηση έχει παρατηρηθεί σε κάποια παιδιά (21,8%, σε μέση ηλικία 1,78 χρ) μετά από περίοδο τυπικής ανάπτυξης όπως αναφέρεται σε πρόσφατη μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών.⁸

Η διάγνωση αυτισμού που γίνεται στη νηπιακή ηλικία παρουσιάζει σταθερότητα στον χρόνο όπως έδειξε η παρακολούθηση 82 παιδιών με αξιολόγηση για πρώτη φορά σε ηλικίες που κυμαίνονταν από 15 μέχρι 24 μήνες και δεύτερη σε 1 με 2 χρόνια αργότερα. Η σταθερότητα στη διάγνωση ήταν 100%.⁹

Πέραν των τυπικών χαρακτηριστικών του αυτισμού συχνά συνυπάρχουν δυσκολίες ιδιοσυγκρασίας (temperament) νηπίων σε κίνδυνο για αυτισμό όπως έδειξαν παρατηρήσεις από την καναδική διαχρονική μελέτη. Παιδιά που στους 36 μήνες διαγνώστηκαν με αυτισμό είχαν σε μικρότερη ηλικία παρουσιάσει χαμηλότερα επίπεδα σε θετικό και υψηλότερο σε αρνητικό συναίσθημα και δυσκολία στον έλεγχο της προσοχής και της συμπεριφοράς, όπως και χαμηλότερη ευαισθησία σε κοινωνικά μηνύματα επιβράβευσης. Η χαμηλή ευαισθησία σε κοινωνικά μηνύματα σχετιζόταν αργότερα με σοβαρότερα σημεία αυτισμού.¹⁰ Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα παρακολούθησης παιδιών σε κίνδυνο για αυτισμό από τους 7 στους 24 μήνες. Τα παιδιά που διαγνώστηκαν με αυτισμό είχαν νωρίτερα παρουσιάσει ευαισθησία σε ερεθίσματα χαμηλής έντασης, αυξημένα αρνητικό συναίσθημα και μειωμένη ανταπόκριση στη σωματική επαφή με το μητρικό πρόσωπο ή υποκατάστατο.¹¹ Προβλήματα ρυθμού επίσης παρατηρήθηκαν, όπως κλάμα, δυσκολίες πρόσληψης τροφής και ύπνου σε

44% 208 νηπίων πριν διαγνωσθούν με αυτισμό ενώ τα παιδιά της ομάδας ελέγχου παρουσίασαν παρόμοια προβλήματα σε 16%.¹²

Η υστέρηση στην ανάπτυξη της γλώσσας και οι δυσκολίες στην κινητικότητα αποτελούν διακριτά χαρακτηριστικά των ΔΑΦ κυρίως μετά τον πρώτο χρόνο στο παιδί κατά την περίοδο εμφάνισης της αυτιστικής διαταραχής. Η οπισθοδρόμηση ή η απουσία στην αντίληψη και στην έκφραση της γλώσσας παρατηρούνται στην πλειονότητα των παιδιών ήδη από το δεύτερο έτος.⁶ Προβλήματα λεπτής και αδρής κινητικότητας, αν και δεν κατατάσσονται μεταξύ αυτών που θεωρούνται πρωτεύοντα στις ΔΑΦ, είναι ενδεικτικά του αυτισμού και σημαντικά από άποψη θεραπευτικού χειρισμού. Ένα πρώτο σημείο ήδη από τον 6ο μήνα κινητικής ανωριμότητας αποτελεί η «πτώση της κεφαλής προς τα πίσω» όταν ο εξεταστής σηκώνει το παιδί από την ύπτια θέση. Η δυσκολία συντονισμού των κινήσεων γίνεται περισσότερο εμφανής στη δυσχέρεια που παρατηρείται στον έλεγχο της στάσης του σώματος (postural control).¹³ Οι κινητικές δυσκολίες είναι επίμονες στον χρόνο και εικάζεται ότι σχετίζονται με τις παθολογοανατομικές ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί στην παρεγκεφαλίδα.¹⁴

Συνοψίζοντας, η Zwaigenbaum¹⁵ παρατηρεί ότι τα πρώιμα σημεία κινδύνου για αυτισμό αφορούν στην κοινωνική επικοινωνία (π.χ. μειωμένη ανταπόκριση στο άκουσμα του ονόματος και στην από κοινού προσοχή), επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές – κινήσεις του σώματος ή ασυνήθιστη χρήση αντικειμένων (π.χ. εντατική οπτική παρατήρηση αντικειμένων και κινήσεις όπως χτυπήματα με τα χέρια ή στριφογύρισμα κάποιου αντικειμένου), ασυνήθιστη ρύθμιση του συναισθήματος (μειωμένο θετικό και αυξημένο αρνητικό συναίσθημα). Παρατηρείται επίσης εκτροπή σε αναπτυξιακά χαρακτηριστικά όπως γλώσσα (περιλαμβάνει λέξεις και κινήσεις) και κινητικότητα (ιδιαίτερα έλεγχος της στάσης του σώματος).

Ενδοφαινότυπος

Ο ενδοφαινότυπος κατά τους Gottesman & Gould¹⁶ περιλαμβάνει μετρήσιμα στοιχεία που δεν είναι διακριτά με «γυμνό οφθαλμό», αποτελούν συνδετικούς κρίκους μεταξύ γονότυπου και κλινικής έκφρασης του συνδρόμου και μπορεί να είναι νευροφυσιολο-

γικά, νευροανατομικά, γνωστικά, νευροψυχολογικά, ορμονικά και άλλα. Η διερεύνηση του ενδοφαινότυπου μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για το βιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής και για τις διεργασίες που προηγούνται ή συνοδεύουν την ανάπτυξη του φαινότυπου του αυτισμού όπως και για το ποιο παιδί ανάμεσα σε αυτά που βρίσκονται σε κίνδυνο πιθανόν θα αναπτύξει το σύνδρομο, όπως τονίζει η Tager-Flusberg.¹⁷

Η αποφυγή «βλεμματικής επαφής» που παρατηρείται στο νήπιο με ΔΑΦ ήδη από την έναρξη των κλινικών σημείων της διαταραχής, και αποτελεί πρόδρομο σημείο του ελλείμματος στην από κοινού παρατήρηση και στην προσοχή αργότερα, που αποτελούν γνωστικά χαρακτηριστικά του αυτισμού, έχει γίνει αντικείμενο εντατικής διερεύνησης. Ο ενδοφαινότυπος του πρώιμου αυτού κλινικού χαρακτηριστικού εικάζεται ότι μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στην παθολογία του αυτισμού.

Η αποφυγή βλεμματικής επαφής έχει σχετισθεί με την ειδική δυσκολία ατόμων με ΔΑΦ στην επεξεργασία της εικόνας προσώπου. Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα αυτά επεξεργάζονται ταχύτερα την εικόνα αντικειμένων παρά την εικόνα προσώπου.^{18,19} Σε κλινικά πειράματα ερευνήθηκε το βιολογικό υπόστρωμα της αποφυγής βλεμματικής επαφής με τη διερεύνηση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας του δέρματος (autonomic arousal), του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (HEG), των προκλητών δυναμικών (ERP), και της μαγνητικής (MRI) και της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) του εγκεφάλου.

Η διεγερσιμότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος μελετήθηκε σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (8 με 16 χρονών) με σοβαρότερη μορφή ΔΑΦ και βρέθηκε αυξημένη κατά την προσπάθεια βλεμματικής επαφής. Παρόμοια παρατήρηση δεν υπήρξε στα παιδιά της ομάδας ελέγχου.²⁰ Και άλλη μελέτη διεγερσιμότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα, σε συνδυασμό δε με το HEG των μετωπιαίων λοβών οι ερευνητές συμπέραναν ότι η δυσκολία στη βλεμματική επαφή δεν είναι αποτέλεσμα αρνητικής συγκινησιακής κινητοποίησης αλλά έλλειμμα στη φυσιολογική ανταπόκριση στο οπτικό ερέθισμα.²¹

Η διερεύνηση της επεξεργασίας εικόνων προσώπου από ομάδα 24 νηπίων (ηλικίας 18 με 47 μηνών)

με ΔΑΦ με την ανάλυση των προκλητών δυναμικών (ERP), (επίδειξη φωτογραφιών οικείων και μη οικείων προσώπων) και σύγκριση με ομάδα 22 νηπίων τυπικής ανάπτυξης (ηλικίας 12 με 30 μηνών) έδειξε ότι τα πρώτα παρουσίαζαν μορφή ERP μικρότερης ηλικίας παιδιών με τυπική ανάπτυξη. Το εύρημα αυτό ερμηνεύεται ως ένδειξη επιβράδυνσης στην ανάπτυξη της οπτικής αντίληψης στο παιδί με ΔΑΦ.¹⁸ Σε άλλο πείραμα σε ομάδα νηπίων, 20 σε κίνδυνο και 20 εκτός κινδύνου για αυτισμό, έδειξαν φωτογραφίες προσώπων και αντικειμένων (παιγνίδια) ενώ καταγράφονταν τα προκλητά δυναμικά. Η ανταπόκριση στην παρατήρηση προσώπων σε σχέση με αντικείμενα διέφερε μεταξύ παιδιών σε κίνδυνο και εκτός κινδύνου στις συχνότητες N290 και P400. Παιδιά εκτός κινδύνου παρουσίασαν ταχύτερες ανταποκρίσεις σε πρόσωπα παρά σε αντικείμενα. Αντίστροφα, παιδιά σε κίνδυνο παρουσίασαν ταχύτερη ανταπόκριση σε αντικείμενα παρά σε πρόσωπα.¹⁹

Πειραματική μελέτη σε 19 νήπια (ηλικίας 10 μηνών) σε κίνδυνο και 17 εκτός κινδύνου για ΔΑΦ έδειξε ότι τα πρώτα παρουσίασαν επιβράδυνση στη συχνότητα των προκλητών δυναμικών P400 στις ινιακές περιοχές κατά την άμεση βλεμματική επαφή. Επιπλέον κατά το ίδιο πείραμα η κυματοειδής δραστηριότητα γάμμα εμφανίσθηκε με βραδύτητα και ήταν λιγότερο σταθερή στη δεξιά κροταφική περιοχή των νηπίων σε κίνδυνο για ΔΑΦ.²² Η ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε τα προκλητά δυναμικά σε 54 παιδιά σε κίνδυνο για αυτισμό και σε 50 ομάδας ελέγχου, από την ηλικία των 6–10 μηνών μέχρι τους 36 μήνες οπότε 17 από την πρώτη ομάδα διαγνώστηκαν με ΔΑΦ. Τα παιδιά σε κίνδυνο για ΔΑΦ συνολικά παρουσίασαν την ίδια επιβράδυνση στη συχνότητα P400. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το εύρημα αυτό αποτελεί κατά τη νηπιακή ηλικία χαρακτηριστικό κινδύνου για ΔΑΦ.²³ Παρακολούθηση τους επόμενους μήνες και χρόνια των παιδιών του ανωτέρω δείγματος που παρουσίασαν αυτισμό και η πιθανή σταθερότητα της επιβράδυνσης στη συχνότητα P400 θα αποκτούσε σημαντική προγνωστική αξία.

Πρώιμο σημείο του αυτισμού αποτελεί επίσης και η υστέρηση στην ανάπτυξη αντίληψης της γλώσσας, ο ενδοφαινότυπος εντούτοις του ελλείμματος αυτού δεν είναι γνωστός. Η πλευρίωση στην ανά-

πτυξη της γλώσσας έχει πρόσφατα ερευνηθεί με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) σε 40 παιδιά στα οποία είχε διαγνωσθεί αυτισμός σε ηλικία 12 με 48 μηνών και σύγκριση με παρόμοιο δείγμα παιδιών τυπικής ανάπτυξης. Τα παιδιά με βεβαιωμένη διάγνωση αυτισμού παρουσίασαν στους ήχους της ομιλίας ελλειμματική ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου και ενεργοποίηση, μη τυπική, της οπίσθιας περιοχής της άνω έλικας του δεξιού κροταφικού λοβού. Το έλλειμμα αυτό έγινε σοβαρότερο στην ηλικία των 3 και 4 ετών των παιδιών με αυτισμό.²⁴ Μελέτη με χρήση προκλητών δυναμικών διαπίστωσε επίσης έλλειψη τυπικής πλευρίωσης σε νήπια ηλικίας 6 με 12 μηνών σε κίνδυνο για αυτισμό. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι η μη τυπική πλευρίωση στην ομιλία πιθανόν να αποτελεί χαρακτηριστικό του ενδοφαινότυπου των ήχων της ομιλίας στην ομάδα κινδύνου για ΔΑΦ κατά τον πρώτο χρόνο του παιδιού.²⁵

Απόκλιση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου σε νήπια σε κίνδυνο για αυτισμό έχει ερευνηθεί με μαγνητική τομογραφία (MRI). Από προγενέστερες μελέτες είναι γνωστό ότι στο παιδί με αυτισμό η περίμετρος της κεφαλής (όγκος του εγκεφάλου) συχνά παρουσιάζει αύξηση που συμπίπτει χρονικά με την εμφάνιση των κλινικών σημείων της διαταραχής.²⁶ Μετά το 4ο έτος εντούτοις οι ίδιοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι η περίμετρος της κεφαλής παύει να αυξάνει και δεν αποτελεί πλέον διακριτό χαρακτηριστικό του αυτισμού.²⁷ Μελέτη της περιμέτρου της κεφαλής σε μεγάλο αριθμό από μονοζυγώτες και διζυγώτες διδύμους από τους οποίους μόνον ένας παρουσίαζε αυτισμό έδειξε ότι σε αυτούς 20% των αρρένων και 27% των θηλέων στις ηλικίες 4 έως 18 ετών παρουσίασαν «μακροκεφαλία». Αλλά και ο δεύτερος των διδύμων, χωρίς αυτισμό, παρουσίασε περίπου στην ίδια αναλογία (16% αρρένες και 22% θήλειες) παρόμοια «μακροκεφαλία». Οι ερευνητές καταλήγουν ότι ο αυξημένος όγκος της κεφαλής/εγκεφάλου αποτελεί χαρακτηριστικό του ενδοφαινότυπου του αυτισμού χωρίς όμως να αποτελεί απαραίτητο στοιχείο του κλινικού συνδρόμου του αυτισμού.²⁸ Η παρακολούθηση 55 νηπίων σε κίνδυνο για αυτισμό και 22 εκτός κινδύνου με μαγνητική τομογραφία στους 6–9 μήνες και επανάληψη στους 12–15 και 18–24 μήνες έδειξε ότι στα δέκα (10) παιδιά που παρουσί-

ασαν στο μεταξύ ΔΑΦ υπήρχε ήδη από την πρώτη τομογραφία στους 6–9 μήνες σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον υπαραχνοειδή χώρο κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς. Η ποσότητα του υγρού που ανιχνεύθηκε ακόμη και στους 6 μήνες σχετίστηκε αργότερα με τη σοβαρότητα των κλινικών σημείων του αυτισμού. Οι συγγραφείς παρατηρούν ότι αυτή υπήρξε η πρώτη μέλτη που έδειξε αύξηση του όγκου του εγκεφάλου σε ηλικία κάτω από τα δύο έτη.²⁹

Συνοψίζοντας, η διερεύνηση του ενδοφαινοτύπου του αυτισμού αναδεικνύει τρία χαρακτηριστικά κατά τη νηπιακή ηλικία που είναι προσιτά σε αντικειμενική αξιολόγηση με νευροφυσιολογικά και απεικονιστικά μέσα: αποφυγής βλεμματικής επαφής (προκλητά δυναμικά), υστέρησης στην ανάπτυξη λόγου (HEΓ και προκλητά δυναμικά), όγκος κεφαλής /εγκεφάλου (μαγνητική τομογραφία).

Συζήτηση

Η ανάδυση του φαινοτύπου, και του ενδοφαινοτύπου ορισμένων χαρακτηριστικών του αυτισμού, εξετάσθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση με επίκεντρο τη νηπιακή ηλικία και ειδικότερα σε παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο για αυτισμό. Στο ερώτημα αν τα κλινικά σημεία της διαταραχής ΔΑΦ είναι έκδηλα και αν η διάγνωση είναι δυνατή πριν τους 36 μήνες τα ερευνητικά προγράμματα συγκλίνουν ότι ο αυτισμός γίνεται εμφανής στους 12 μήνες και η διάγνωση μπορεί να γίνει με εγκυρότητα στους 24 μήνες (DSM-5). Αναγνωρίζοντας τα νέα δεδομένα η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία συνιστά εξέταση ρουτίνας (screening) στις ηλικίες 18 με 24 μήνες³⁰ (Johnson & Myers 2007). Εξάλλου το διαγνωστικό σύστημα DSM-5 που αποτελεί σύνοψη κλινικής πείρας και ερευνητικής προσπάθειας πολλών ετών αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό οδηγό παρά τις επιφυλάξεις κάποιων διακεκριμένων κλινικών ερευνητών.^{31,32}

Η διερεύνηση του ενδοφαινοτύπου αν και θα μπορούσε να περιλάβει ευρύ πεδίο ερευνητικών προσπαθειών περιορίστηκε στα κλινικά χαρακτηριστικά της αποφυγής βλεμματικής επαφής, της υστέρησης στην ανάπτυξη λόγου και στην αύξηση του όγκου της κεφαλής (εγκεφάλου). Σημειώνεται ότι η αποφυγή βλεμματικής επαφής αποτελεί πρό-

δρομο σημείο στο έλλειμμα της από κοινού παρατήρησης και προσοχής που χαρακτηρίζουν γνωστικά τον αυτισμό. Το ερώτημα εγείρεται αν κάποια από τα νέα ευρήματα της έρευνας του ενδοφαινοτύπου κατά τη νηπιακή ηλικία είναι δυνατόν να γίνουν χρήσιμα εργαλεία στην καθημερινή πρακτική όσον αφορά στην πρώιμη διάγνωση π.χ. η επιβράδυνση στα προκλητά δυναμικά του κύματος P400 στις ινιακές κυρίως περιοχές, η έλλειψη πλευρίωσης της γλώσσας στο HEΓ, και η αυξημένη ποσότητα εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον υπαραχνοειδή χώρο στους μετωπιαίους λοβούς. Το ερώτημα θα μπορούσε να απαντηθεί καταφατικά μετά από μέλτες που θα επιβεβαίωναν ότι τα νέα ευρήματα είναι ειδικά για τον αυτισμό και δεν αποτελούν χαρακτηριστικά και άλλων αναπτυξιακών διαταραχών (π.χ. ειδική γλωσσική διαταραχή, δυσλεξία, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα) και αν τα τεχνικά μέσα θα επέτρεπαν χρήση στην καθημερινή πρακτική.

Στο σύνολό τους τα νέα δεδομένα από την έρευνα του φαινοτύπου και ενδοφαινοτύπου του αυτισμού κατά τη νηπιακή φάση ανάπτυξης δείχνουν την κλινική εικόνα του αυτισμού να αναδύεται στο τέλος του πρώτου χρόνου ενώ προηγούνται ή ακολουθούν νευροφυσιολογικές εκδηλώσεις οι οποίες δηλώνουν μια ευρύτερη συμμετοχή του εγκεφάλου στην αναπτυξιακή εκτροπή.

Η πρώιμη διάγνωση του αυτισμού είναι χρήσιμη από κλινική άποψη γιατί επιτρέπει την πρώιμη παρέμβαση η οποία εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί, είναι συμπτωματική και όχι αιτιολογική, είναι μακροχρόνια και αβέβαιη σε αποτελέσματα. Ήτοι η πρόοδος στην κατανόηση της δυσλειτουργίας του εγκεφάλου επί του παρόντος δεν συνοδεύεται και από ανάλογη ανάπτυξη θεραπειών που να στοχεύουν τα κύρια μειονεκτήματα της διαταραχής στη νηπιακή ηλικία. Από τις συμπεριφοριστικές μεθόδους θεραπευτικής παρέμβασης σε χρήση η «Πρώιμη Παρέμβαση Denver Model» της Dawson και συνεργατών που στοχεύει πρωταρχικά στην οικογένεια προσφέρει χρήσιμα στοιχεία για τον χειρισμό του παιδιού στο φυσικό του περιβάλλον και με τρόπους οικείους στους γονείς που είναι δυνατόν να εξειδικευθούν και να ενισχυθούν από έμπειρους θεραπευτές.³³

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΑΥΤΙΣΜΟΣ (DSM-5), 299.00 (F84.0)**Διαγνωστικά κριτήρια**

Για τη διάγνωση «αυτισμός» πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια A, B, C, D, E

A. Σταθερό έλλειμμα στην κοινωνική επικοινωνία και συναλλαγή σε όλες τις περιστάσεις, όπως γίνεται φανερό από τα ακόλουθα, παρόντα ή σύμφωνα με το ιστορικό:

1. *Ελλείμματα στην κοινωνικο-συναισθηματική αμοιβαιότητα*: κυμαίνεται, για παράδειγμα, από ασυνήθιστη κοινωνική προσέγγιση και αποτυχία στον διάλογο, σε μειωμένο ενδιαφέρον για κοινά ενδιαφέροντα και συναισθήματα, σε απουσία πρωτοβουλίας ή ανταπόκρισης σε κοινωνική συναλλαγή.
2. *Ελλείμματα στη μη-λεκτική επικοινωνιακή συμπεριφορά που χρησιμοποιείται στην κοινωνική συναλλαγή*: κυμαίνεται, για παράδειγμα, από την ελάχιστη συνδυασμένη λεκτική και μη-λεκτική επικοινωνία, σε ανωμαλίες στην οπτική επαφή και γλώσσα του σώματος ή ελλείμματα στην κατανόηση χρήσης των χειρονομιών, ή την πλήρη απουσία έκφρασης του προσώπου και της μη λεκτικής επικοινωνίας.
3. *Ελλείμματα στην ανάπτυξη, διατήρηση, και κατανόηση σχέσεων*: κυμαίνεται, για παράδειγμα, από δυσκολίες προσαρμογής της συμπεριφοράς που να ταιριάζει στο κοινωνικό περιβάλλον, σε δυσκολίες να λάβει μέρος σε παιχνίδι που απαιτεί φαντασία ή σε απουσία ενδιαφέροντος να κάμει φίλους, και ενδιαφέροντος για συνομηλίκους.

B. Περιορισμένα, επαναλαμβανόμενα σχήματα συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων ή δραστηριοτήτων που γίνονται εμφανή τουλάχιστον με δύο από τα ακόλουθα, παρόντα ή σύμφωνα με το ιστορικό:

1. *Στερεοτυπικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις, χρήση αντικειμένων ή ομιλίας* (όπως απλά κινητικά στερεότυπα, τοποθέτηση παιχνιδιών στη σειρά, στριφογύρισμα αντικειμένων, ηχολαλία, χρήση ιδιοσυγκρασιακών φράσεων).
2. *Εμμονή στην ομοιότητα, εξαιρετική προσκόλληση σε ρουτίνες ή τελετουργικά σχήματα λεκτικών και μη λεκτικών συμπεριφορών* (υπερβολική αναστάτωση σε μικρές αλλαγές, δυσκολίες στις μεταβάσεις από ένα περιβάλλον σε άλλο, δύσκαμπτο τρόπο σκέψης, στερεοτυπίες χαιρετισμού, επιμονή στην ίδια διαδρομή ή φαγητό κάθε ημέρα).
3. *Εξαιρετικά περιορισμένα ενδιαφέροντα που συνιστούν ανωμαλία* όσον αφορά στην ένταση και τον στόχο (όπως έντονη προσκόλληση και ενασχόληση με ασυνήθη αντικείμενα, εξαιρετικώς περιορισμένα ή με εμμονή ενδιαφέροντα).
4. *Υπέρ – ή – υπό αντίδραση σε αισθητηριακά ερεθίσματα* ή ασυνήθη ενδιαφέροντα σε αισθητηριακά ερεθίσματα από το περιβάλλον (όπως προφανής αδιαφορία στον πόνο/ζέστη/κρύο, παράδοση αντίδραση σε ειδικούς ήχους ή υφή αντικειμένων, υπερβολική όσφρηση ή άγγιγμα αντικειμένων, εντυπωσιασμός με φώτα ή με κίνηση αντικειμένων).

Καθορίστε τη σοβαρότητα της κατάστασης την παρούσα στιγμή.

Η σοβαρότητα βασίζεται στο έλλειμμα στην κοινωνική επικοινωνία και στα περιορισμένα και επαναλαμβανόμενα σχήματα συμπεριφοράς.

C. Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα κατά την πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο (αλλά μπορεί να μη γίνουν πλήρως φανερά μέχρις ότου οι κοινωνικές απαιτήσεις υπερβούν τις περιορισμένες δυνατότητες του παιδιού ή μπορεί να καλύπτονται από στρατηγικές μαθημένες μεταγενέστερα).

D. Τα συμπτώματα περιορίζουν συνολικά τη λειτουργικότητα στον κοινωνικό και επαγγελματικό βίο όπως και σε άλλες σημαντικές απόψεις του παρόντος βίου.

E. Οι διαταραχές δεν εξηγούνται καλύτερα ως αποτέλεσμα νοητικής αναπηρίας (νοητική αναπτυξιακή διαταραχή) ή συνολικής αναπτυξιακής υστέρησης. Νοητική αναπηρία και διαταραχή αυτιστικού φάσματος συχνά συνυπάρχουν. Προκειμένου να τεθεί διάγνωση συννοσηρότητας διαταραχής αυτιστικού φάσματος και νοητικής αναπηρίας, η κοινωνική επικοινωνία πρέπει να βρίσκεται κάτω από την αναμενόμενη σύμφωνα με το γενικό αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού.

Σημείωση: Σε άτομα με τη διάγνωση στο DSM-IV αυτιστική διαταραχή, διαταραχή Asperger, διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή να δοθεί η διάγνωση διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Άτομα με έντονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία, των οποίων τα συμπτώματα δεν ανταποκρίνονται στα κριτήρια της διαταραχής αυτιστικού φάσματος, θα πρέπει να εκτιμηθούν για κοινωνική (πραγματολογική) διαταραχή της επικοινωνίας.

Να διευκρινισθεί αν η διάγνωση συνοδεύεται:

Με ή όχι νοητική έκπτωση

Με ή όχι γλωσσική έκπτωση

Αν σχετίζεται με γνωστή ιατρική ή γενετική κατάσταση ή περιβαλλοντικό παράγοντα

Αν σχετίζεται με άλλη νευροαναπτυξιακή, νοητική ή συμπεριφοριστική διαταραχή

Αν σχετίζεται με κατάνοια.

Early diagnosis of autism: Phenotype-endophenotype

S. Kotsopoulos

Day Centre for Children with Developmental Disorders - EPSYPEA, Messolonghi, Greece

Psychiatriki 2015, 26:273–281

Autism Spectrum Disorders have for some time been the focus of intense interest for clinicians and researchers because of the high prevalence of the disorders among children in the community (approximately 1%), their severity and pervasiveness. Particular attention has been paid to the early diagnosis of the disorder and to the intensive therapeutic intervention. Currently the best prognosis for autism lays in the early diagnosis and intervention. Postponing the diagnosis and the intervention beyond infancy is considered loss of precious time. The diagnosis of autism, which begins early in life, was until recently considered that could be reliability made at the age of 3 years. Recent follow up studies however on children at risk for autism (children who had an older sibling with autism) have shown that the clinical signs of autism emerge at the end of the first year and become distinct by the end of the second year when the diagnosis can reliably be made. From a clinical perspective it is noted that the early clinical signs of risk for autism are related to social communication (e.g. limited or absent response when calling his/her name and to joint attention), stereotype behaviours and body movements or unusual handling of objects (e.g. intensive observation of objects and stereotype movements of hands and tapping or spinning), incongruent regulation of emotions (reduced positive and increased negative emotion). There is also delay in developmental characteristics such as the language (both receptive and expressive) and motor (particularly in postural control – characteristic is the drop of the head backwards when the infant is held in horizontal position). Studies on various aspects of the endophenotype of certain clinical signs among infants at risk for Autism Spectrum Disorders, such as avoidance of eye contact, delay in verbal communication and increase of the head circumference, may provide useful information and may assist the clinician on follow up in the early diagnosis. Compared to the progress made for an early diagnosis of autism there is relatively no equal progress in the early intervention. However, some methods such as the 'Early Start Denver Model' which focuses in the family, which is the natural environment of the child, may provide a useful framework for effective work with the child and the family.

Key words: Autism, early diagnosis, phenotype, endophenotype.

Βιβλιογραφία

1. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Developm Psychopathol* 2008, 20:775–803
2. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Herbert M, Fein D. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychol Rev* 2008, 18:339–366
3. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Sibling Research Consortium study. *Pediatrics* 2011, 128:e488–495
4. Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, Bryson S, Brian J et al. A prospective study of autistic-like traits in unaffected siblings of probands with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2013 70:42–48
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual* (eds) American Psychiatric Association. Washington DC, 2013:5
6. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006, 47:629–638
7. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Hepburn S et al. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child & Adoles Psychiatry* 2010, 49:256–266
8. Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: A meta-analytic review. *J Aut Dev Disord* 2013, 43:817–828
9. Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Early diagnosis of autism spectrum disorder: stability and change in clinical diagnosis and symptom presentation. *J Child Psychol Psychiatry* 2013, 54:582–590
10. Garon N, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Smith IM et al. Temperament and its relationship to autistic symptoms in a high-risk infant sib cohort. *J Abnorm Child Psychol* 2009, 37:59–78
11. Clifford AM, Hudry K, Elsabbagh M, Charman T, Johnson MH, The BASIS Team. Temperament in the first 2 years of life in infants at high-risk for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013, 43:673–686
12. Barnevik Olsson M, Carlsson LH, Westerlund J et al. Autism before diagnosis: crying, feeding and sleeping problems in the first two years of life. *Acta Paediatr* 2013, 102:635–639
13. Nickel LR, Thatcher AR, Keller F, Wozniak RH, Iverson JM. Posture Development in Infants at Heightened vs. Low Risk for Autism Spectrum Disorders. *Infancy* 2013, 18:639–661
14. Esposito G, Pasca SP. Motor abnormalities as a putative endophenotype for autism spectru disorders. *Front Integr Neuroscience* 2013, 7:43
15. Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2013, 251:133–146
16. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003, 160:636–645
17. Tager-Flusberg H. The origins of social impairment in autism spectrum disorder: Studies of infants at risk. *Neural Netw* 2010, 23:1072–1076
18. Webb SJ, Jones EJ, Merkle K et al. Developmental change in the ERP responses to familiar faces in toddlers with autism spectrum disorders versus typical development. *Child Dev* 2011, 82:1868–1886
19. McCleery JP, Akshoomoff N, Dobkins KR, Carver LJ. Atypical face versus object processing and hemispheric asymmetries in 10-month-old infants at risk for autism. *Biol Psychiatry* 2009, 66:950–957
20. Kaartinen M, Puura K, Makela T et al. Autonomic arousal to direct gaze correlates with social impairments among children with ASD. *J Autism Dev Disord* 2012, 42:1917–1927
21. Kylliainen A, Wallace S, Coutanche MN et al. Affective-motivational brain responses to direct gaze in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2012, 53:790–797
22. Elsabbagh M, Volein A, Csibra G Holmboe K et al. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry* 2009, 65:31–38
23. Elsabbagh M, Mercure E, Hudry K, Chandler S et al. Infant neural sensitivity to dynamic eye gaze is associated with later emerging autism. *Curr Biol* 2012, 22:338–342
24. Eyster LT, Pierce K, Courchene E. A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain* 2012, 135:949–960
25. Seery AM, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Atypical lateralization of ERP response to native and non-native speech in infants at risk for autism spectrum disorder. *Development Cognit Neurosci* 2013, 5:10–24
26. Redcay E, Courchene E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005, 58:1–9
27. Courchene E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retardat Development Disabil Research Rev* 2004, 10:106–111
28. Froehlich W, Cleveland S, Torres A et al. Head circumference in twins with and without autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2013, 43:2026–2037
29. Shen MD, Nordahi CW, Young GS et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain* 2013, 136:2825–2835
30. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007, 120:1183–1215
31. McPartland JC, Reichow B, Volkmar Fr. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012, 51:368–383
32. Tsai LY, Ghaziuddin M. DSM-5 ASD Moves forward into the past. *J Autism Dev Disord* 2013, PubMed
33. Dawson G, Rogers S et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2009, 125:e17–e23

Αλληλογραφία: Σ. Κωτσόπουλος, Ψυχίατρος, Τζαβέλλα 12, 302 00 Μεσσολόγγι
 Τηλ: (+30) 6977-617 762
 e-mail: stokot@hotmail.com