

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΙΓΑΙΟΥ

Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αρχές που είναι θεμιτό να διέπουν το σχεδιασμό εργαλείων που συμβάλλουν στη λειτουργική αυτονομία ατόμων, και ειδικότερα παιδιών, με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού

Αμαλίας Σ.Φ. Μεγρέμη, M.D, M.Sc(x2)

Παιδιάτρου

Μάϊος 2022

Υπεύθυνη Δήλωση

Είμαι η αποκλειστική συγγραφέας της υποβληθείσας Διδακτορικής Διατριβής με τίτλο «Αρχές που είναι θεμιτό να διέπουν το σχεδιασμό εργαλείων που συμβάλλουν στη λειτουργική αυτονομία ατόμων, και ειδικότερα παιδιών, με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού». Η συγκεκριμένη Διδακτορική Διατριβή είναι πρωτότυπη και εκπονήθηκε αποκλειστικά για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος του Τμήματος Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων. Κάθε βοήθεια, την οποία είχα για την προετοιμασία της, αναγνωρίζεται πλήρως και αναφέρεται επακριβώς στην εργασία. Επίσης, επακριβώς αναφέρω στην εργασία τις πηγές τις οποίες χρησιμοποίησα, και μνημονεύω επώνυμα τα δεδομένα ή τις ιδέες που αποτελούν προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας άλλων, ακόμη κι αν η συμπερίληψή τους στην παρούσα εργασία υπήρξε έμμεση ή παραφρασμένη. Γενικότερα, βεβαιώνω ότι κατά την εκπόνηση της Διδακτορικής Διατριβής έχω τηρήσει απαρέγκλιτα όσα ο νόμος ορίζει περί διανοητικής ιδιοκτησίας και έχω συμμορφωθεί πλήρως με τα προβλεπόμενα στο νόμο περί προστασίας προσωπικώς δεδομένων και τις αρχές της Ακαδημαϊκής Δεοντολογίας.

Επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Δαρζέντας : Ομότιμος Καθηγητής Τμήματος Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων & Συστημάτων Πανεπιστημίου Αιγαίου.

Ο Καθηγητής Ι. Δαρζέντας με τις άοκνες προσπάθειες, το άγρυπνο βλέμμα του, την ευρύτητα νου και τη διεπιστημονικότητα που τον διακρίνει, επίβλεψε, συντόνισε, καθοδήγησε και έλεγξε το σύνολο των εργασιών του παρόντος πονήματος. Παρά τις αντιξοότητες και τις αντικειμενικές δυσκολίες, στάθηκε αρωγός σε κάθε στάδιο εκπόνησης αυτής της Διδακτορικής Διατριβής και νιώθω τεράστια ευγνωμοσύνη προς το πρόσωπό του για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Η παρούσα μελέτη είναι αφιερωμένη στο ΠΑΙΔΙ.

Στο παιδί, που είναι το ΜΕΛΛΟΝ κάθε κοινωνίας και πολιτισμού, αλλά και στο παιδί που όλοι έχουμε ΜΕΣΑ ΜΑΣ, με την ευχή και την ελπίδα να το θρέψουμε, να το συντηρούμε και να το προστατεύουμε με κάθε τρόπο.

ΣΥΝΟΨΗ

Λέξεις-κλειδιά: αυτισμός – σχεδίαση – εργαλεία – αρχές – λειτουργική αυτονομία – συστημικότητα – ολιστικότητα – συστημική σκέψη – συστημική σχεδίαση – νευροψυχολογία – γνωστική ψυχολογία – εκπαιδευτική/παιδαγωγική ψυχολογία.

Σύμφωνα με το Εγχειρίδιο Διαγνωστικών και Στατιστικών Κριτηρίων για τις Διανοητικές Νόσους (DSM-V), η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι μια ομάδα αλλαγών που παρατηρούνται στην ηλικία 12-14 μηνών και χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία και στερεότυπη, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά.

Είναι, ωστόσο, γεγονός ότι το αυτιστικό φάσμα είναι ευρύτατο (εξάλλου ο όρος «φάσμα» επιλέχθηκε ακριβώς για να περιγράψει την ετερογένεια και ποικιλότητα που διέπει τη διαταραχή) και περιλαμβάνει παιδιά με βαριές διαταραχές στην επικοινωνία, που οδηγούν σε χρόνια, σοβαρή αναπηρία, αλλά και παιδιά με πολύ ήπιες εκδηλώσεις, που πολλές φορές φθάνουν μέχρι την απόκτηση πανεπιστημιακών και ακαδημαϊκών τίτλων. Παράλληλα, εκδηλώσεις από άλλα συστήματα συνοδεύουν τη διαταραχή, όπως συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα ή επιβαρυμένες εκδηλώσεις από το νευρικό σύστημα, όπως είναι οι σπασμοί. Τέλος, η διαταραχή συχνά απαντά σε έδαφος άλλων νοσημάτων (γενετικών, μεταβολικών, νευροδερματικών κ.ά.). Τα παραπάνω καθιστούν τον αυτισμό μια εξαιρετικά σύνθετη νοσολογική οντότητα.

Οι σύγχρονες μελέτες αποκαλύπτουν μια εξαιρετικά υψηλή επίπτωση στο φαινόμενο του αυτισμού παγκοσμίως. Πολλοί αποδίδουν αυτή την αύξηση στην έντονη σήμερα επαγρύπνηση των γονέων και των επαγγελματιών υγείας ως προς την έγκαιρη ανίχνευση του φαινομένου, αλλά και στην αλλαγή των διαγνωστικών κριτηρίων. Γενικά, ωστόσο, ουδείς αμφισβητεί την επιδημική έκρηξη που παρουσιάζει η διαταραχή, ενώ σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές από το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου των ΗΠΑ (CDC) η επίπτωση του αυτισμού ανέρχεται συνολικά σε 1:68.

Από την άλλη, η αιτιοπαθογένεια της διαταραχής είναι εν πολλοίς ανεξιχνίαστη, αν και ποικίλοι γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί.

Ουσιαστική, μόνιμη και αποτελεσματική θεραπεία στον αυτισμό δεν υπάρχει. Τα προγράμματα της παραδοσιακής συμπεριφορικής θεραπείας, που αποσκοπούν στην έγκαιρη εκπαίδευση των αυτιστικών, όσο ακόμη ο εγκέφαλος διατηρεί κάποιο βαθμό πλαστικότητας, είναι εκείνα που κατά κύριο λόγο αποδίδουν.

Ωστόσο, καθώς ο αριθμός των πασχόντων, όπως αναφέρθηκε, διαρκώς αυξάνει, ο αριθμός των εκπαιδευμένων θεραπευτών εκλείπει και το κόστος αυτών των θεραπειών παραμένει υψηλό και δεδομένης της προηγμένης σύγχρονης τεχνολογίας, προκύπτει επιτακτική η ανάγκη της παρουσίας εργαλείων που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση/εκπαίδευση των αυτιστικών ατόμων και να αποτελέσουν ικανοποιητική εναλλακτική ή/και συμπληρωματική λύση μαζί με την

παραδοσιακή συμπεριφορική θεραπεία, με τελικό στόχο την επίτευξη όσο το δυνατόν υψηλότερου επιπέδου λειτουργική αυτονομία αυτής της πληθυσμιακής ομάδας.

Για να σχεδιάσουμε εργαλεία για τα αυτιστικά άτομα, πρέπει να κατανοήσουμε σε βάθος την αυτιστική διαταραχή και τον τρόπο νοητικής λειτουργίας αυτών των ατόμων. Είναι γνωστό ότι η σχεδίαση είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο και ήδη χρησιμοποιεί γνώσεις από τομείς, όπως η ψυχολογία, η κοινωνιολογία, κ.ά.

Στην παρούσα μελέτη ο αυτισμός διερευνήθηκε υπό όρους συστημικότητας και ολιστικότητας και τα συμπεράσματα χρησιμοποιήθηκαν για τη διατύπωση αρχών που είναι θεμιτό να διέπουν τη σχεδίαση εργαλείων στον αυτισμό. Παράλληλα με τη συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής, οι όροι της καθολικής σχεδίασης αλλά και γνώσεις της νευροψυχολογίας, της γνωστικής ψυχολογίας και της παιδαγωγικής/εκπαιδευτικής ψυχολογίας χρησιμοποιήθηκαν για την πληρέστερη κατανόηση του πολύπλοκου προβλήματος της σχεδίασης στον αυτισμό και τη διατύπωση των παραπάνω αρχών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
Στόχος της μελέτης.....	14
Μεθοδολογική προσέγγιση.....	16
Δομή της Διατριβής.....	17
ΚΕΦ. 1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ	20
Ορισμός.....	20
Ιστορική αναδρομή.....	20
DSM-II & ICD-9.....	21
DSM-III.....	21
DSM-IV & ICD-10.....	21
DSM-5.....	24
Σύγκριση DSM-IV & DSM-5.....	25
Παλινδρομητικός (Regressive or acquired) αυτισμός.....	27
Τελικός συνοπτικός ορισμός της αυτιστικής διαταραχής.....	30
Επιδημιολογία του αυτισμού.....	31
Επίπτωση του αυτισμού.....	31
Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες.....	32
Διάγνωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού.....	34
Πρώιμα σημεία αυτισμού & ανιχνευτικές δοκιμασίες.....	34
Κλινική αξιολόγηση.....	36
Μακροκεφαλία στον αυτισμό.....	37
Γενετική και αυτισμός.....	38
Νευροεπιστήμη του αυτισμού.....	44
Νευροψυχολογία του αυτισμού.....	44
Νευροφυσιολογία του αυτισμού.....	44
Νευροβιολογία του αυτισμού.....	46
Βλάβη νευρωνικών δικτύων.....	46
Νευροανατομικά ευρήματα.....	48
Οι νευροδιαβιβαστές και λοιπά μόρια στην αυτιστική διαταραχή.....	49
Νευρο-ανοσολογία του αυτισμού.....	50
Πρόγνωση & έκβαση του αυτισμού.....	55
Θεραπευτικές παρεμβάσεις στον αυτισμό.....	58
Συμπεριφορικές παρεμβάσεις.....	58
Φαρμακοθεραπεία του αυτισμού.....	59
Παρακεταμόλη & αυτισμός.....	61
Χρήση Παρακεταμόλης και αυτισμός.....	61

Καταστολή του πυρετού με τη χορήγηση αντιπυρετικών και αυτισμός.....	63
Ανοσοτροποποίηση/ανοσοκαταστολή και παρακεταμόλη	64
Σύστημα ενδογενών οπιοειδών, αυτισμός και καταστολή του πυρετού μέσω παρακεταμόλης	65
Αυτισμός και συνυπάρχουσες καταστάσεις (Συννοσηρότητα).....	70
ΚΕΦ. 2 Η ΣΧΕΔΙΑΣΗ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ ΩΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ	73
Τυπολογία προβληματικών καταστάσεων.....	73
Απλό πρόβλημα (Simple problem).....	73
Περίπλοκο/δύσκολο πρόβλημα (complicated problem)	74
Πολύπλοκο πρόβλημα (complex or wicked problem).....	75
Χαοτικό πρόβλημα (Chaos).....	76
Ο αυτισμός ως πολύπλοκο πρόβλημα	78
Η σχεδίαση στον αυτισμό ως πολύπλοκο πρόβλημα	79
ΚΕΦ. 3 ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑΣ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ	80
Θεωρία Συστημάτων και θεωρίες πολυπλοκότητας.....	80
Γενικές αρχές	80
Ποικιλία και ομοιότητα	85
Το φαινόμενο της αυτο-αναφορικότητας.....	88
Έλεγχος και μηχανισμοί και ιεραρχίες ελέγχου	88
Οργάνωση και αυτο-οργάνωση.....	91
Ανάδυση	92
Προσαρμογή	93
Η θεωρία της αυτοποίησης	94
Η θεωρία του χάους.....	94
Συστημική σκέψη (Systems Thinking).....	99
Ορισμός Συστημικής Σκέψης.....	99
Ολιστική θεώρηση της συστημικής σκέψης (Whole Systems Thinking).....	104
Συστημική σκέψη, Φιλοσοφία & Ηθική.....	107
Πότε εφαρμόζουμε τη Συστημική Σκέψη.....	110
ΚΕΦ. 4 ΣΧΕΔΙΑΣΗ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ/ΟΛΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	111
Η σχεδίαση είναι διαδικασία κυβερνητική	111
Σχεδίαση υπό όρους ολιστικότητας.....	111
Συστημική Σχεδίαση (Systemic Design)	111
Συμμετοχική σχεδίαση/Συν-δημιουργία (Co-design/Co-creation)	112
Παράδειγμα συστημικής σχεδίασης: Ανασχεδίαση Νοσοκομείου John Hopkins	113
Καθολική Σχεδίαση Ή Σχεδίαση για όλους (Design for All/Universal Design)	115

Αρχές Καθολικής Σχεδίασης.....	116
Εφαρμογή των αρχών Καθολικής Σχεδίασης στην Εκπαίδευση & τη Μάθηση	119
Δομημένη Εκπαίδευση - Πρόγραμμα TEACCH.....	122
Η δομημένη εκπαίδευση -TEACCH ως παράδειγμα συστημικής σχεδίασης στον αυτισμό	128
ΚΕΦ. 5 Η ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ & ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ.....	130
Ο ανθρώπινος οργανισμός ως ολιστικό σύστημα	130
Ανθρώπινο μικροβίωμα: σύστημα μέσα σε σύστημα	136
Μικροβίωμα: πολύπλοκο ανοιχτό σύστημα μέσα σε πολύπλοκα ανοιχτά συστήματα .	136
Μικροβίωμα: δυναμικός πληθυσμός με υψηλή μεταβλητότητα και ειδικότητα.....	138
Μείωση της ποικιλίας του μικροβιώματος & νοσηρότητα.....	140
Προβιοτικά/Πρεβιοτικά: η προσπάθεια της ιατρικής να αυξήσει την ποικιλία του συστήματος	143
Εντερική μικροχλωρίδα και μικροβίωμα: ένας πληθυσμός με πολλές διασυνδέσεις....	144
Ο άνθρωπος μέσα στο οικοσύστημα: σύστημα, υποσυστήματα & υπερσύστημα.....	146
Ενιαία Υγεία – One Health - Ιστορική αναδρομή.....	146
Ζώα, άνθρωποι & ζωνοόσοι.....	147
Αντοχή στα αντιβιοτικά και Ενιαία Υγεία	148
Ο ρόλος των ζώων στη μετάδοση της μικροβιακής αντοχής – Σύστημα μέσα στο σύστημα.....	148
Ολιστική θεώρηση της υγείας και της ασθένειας.....	149
Ορισμός της υγείας	149
Το συνεχές: μια ενοποιημένη θεωρία για τις ασθένειες (οξείες/χρόνιες)	151
Ποικιλία, πολυπλοκότητα και περιορισμός του ανθρώπινου οργανισμού ως δείκτες υγείας και ασθένειας αντίστοιχα	153
Θεωρία του χάους στην υγεία	154
Δομές διασκορπισμού: υγεία και ασθένεια.....	156
Οι παθολογικές καταστάσεις ως προσαρμοστικοί μηχανισμοί με απώτερο σκοπό την εξασφάλιση της επιβίωσης του οργανισμού	159
Επιγενετική: Μη-γραμμικότητα, ανάδυση, αυτό-οργάνωση & αυτό-αναφορά.....	161
Τι είναι Επιγενετική.....	161
Συστημική θεώρηση της Επιγενετικής	169
Επιγενετική, συστημική και μη-γραμμικότητα	169
Επιγενετική, ανάδυση και αυτό-οργάνωση.....	170
Επιγενετική, πολύπλοκα προσαρμοστικά συστήματα και αυτό-αναφορά.....	173
Συστημική Σκέψη στη σύγχρονη Ιατρική.....	175

Μεθοδολογικές προσεγγίσεις κατά τη λήψη ιατρικών αποφάσεων: πορεία προς τη συστημικότητα	175
Εμπειρική Ιατρική	175
Επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική (Patient Centered Medicince)	176
Ιατρική Βασισμένη σε Ενδείξεις (Evidence-based Medicine) & Κατευθυντήριες Οδηγίες	177
Εξατομικευμένη («προσωποποιημένη») Ιατρική (Personalized Medicine).....	180
Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine)	182
Ιατρική Συστημάτων (Systems Medicine)	188
Χρονοβιολογία & Χρονοθεραπεία	195
Αφηγηματική Ιατρική (Narrative-Based Medicine/NBM)	200
Συστημική Σκέψη στη Δημόσια Υγεία	202
Συλλογική ανοσία	202
Επιδημία.....	204
Εξατομίκευση και Εμβολιασμοί (Personalized vaccinology)	205
Συστημική επιστήμη και μελέτη των λοιμωδών νοσημάτων	209
Πανδημία SARS-CoV-2	211
ΚΕΦ. 6 ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ/ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ	229
Εννοιολογική προσέγγιση (conceptualization) της αυτιστικής διαταραχής-Αναδυόμενες έννοιες	229
Η έννοια της ετερογένειας στην αυτιστική διαταραχή	229
Η ετερογένεια στην αιτιοπαθογένεια της αυτιστικής διαταραχής	229
Η ετερογένεια στην φαινοτυπική έκφραση του αυτισμού	230
Η ετερογένεια στην πρόγνωση και θεραπεία του αυτισμού.....	233
Η έννοια της απωλεσθείσας πολυπλοκότητας στον αυτισμό.....	233
Οι στερεοτυπίες στον αυτισμό ως στοιχείο χαμηλής πολυπλοκότητας	233
Ο πυρετός στον αυτισμό: κλινικό παράδειγμα απώλειας της πολυπλοκότητας του οργανισμού.....	237
Η έννοια της συνδεσιμότητας στον αυτισμό.....	238
Η συνδεσιμότητα στον αυτισμό σε μακροσκοπικό επίπεδο (μακρο-συνδεσιμότητα)	238
Η συνδεσιμότητα στον αυτισμό σε μικροσκοπικό επίπεδο (μικρο-συνδεσιμότητα).	238
Διαταραχή συνάψεων στον αυτισμό	238
Διαταραχή νευροδιαβιβαστών στον αυτισμό	239
Απεικονιστικά και ΗΕΓ-γραφικά ευρήματα της διαταραχής της συνδεσιμότητας στον αυτισμό	239

Διαταραχή στη σύνδεση μεταξύ νευρικού και πεπτικού συστήματος στον αυτισμό	241
Διαταραχή του ύπνου στον αυτισμό	241
Η ωκυτοκίνη στον αυτισμό	242
Η έννοια της αφθονίας στον αυτισμό	244
Ο αυτισμός ως αναβολική διεργασία	244
Προγεννητικό περιβάλλον αφθονίας και αυτισμός	245
Μεταγεννητικό περιβάλλον αφθονίας και αυτισμός	245
Αυτισμός & Σχιζοφρένεια: «Αφθονία & Ένδεια».....	246
Ο αυτισμός ως φαινότυπος «αφθονίας».....	246
Η έννοια της αυτοαναφοράς στον αυτισμό.....	246
Αυτοαναφορά, κατοπτρικοί νευρώνες (mirror neurons) & ενσυναίσθηση.....	247
Κατοπτρικοί νευρώνες και αυτισμός	248
Αυτοαναφορά και προκοινωνική συμπεριφορά	249
Προκοινωνική συμπεριφορά και αυτισμός – Ο αυτισμός ως «ναρκισσιστική» διαταραχή.....	250
Κλινικά χαρακτηριστικά που υπαινίσσονται διαταραγμένη αυτοαναφορά στον αυτισμό	251
Στερεοτυπίες.....	252
Αισθητηριακές διαταραχές.....	252
Αυτοτραυματισμοί	252
Αυξημένος ουδός πόνου στον αυτισμό	253
Λοιπές έννοιες πολύπλοκων και δυναμικών συστημάτων στην αυτιστική διαταραχή .	253
Δυναμικότητα & πλαστικότητα στην αυτιστική διαταραχή	253
Προσαρμοστικότητα στην αυτιστική διαταραχή: είναι ο αυτισμός απάντηση προσαρμογής σε ένα αντίξοο περιβάλλον;	257
Συσχέτιση του αυτισμού με νόσους αυξημένης επίπτωσης.....	259
Αυτισμός, άσθμα και υπόθεση υγιεινής.....	259
Αυτισμός και σχιζοφρένεια.....	264
ΚΕΦ. 7 ΘΕΩΡΙΕΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ	270
Εισαγωγή	270
Θεωρία του νου (Deficit in the theory of mind).....	270
Η θεωρία του νου στον αυτισμό.....	271
Θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών (Theory of Executive Dysfunction).....	274
Η θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών στον αυτισμό	275
Θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής (Weak Central Coherence Theory).....	277
Η θεωρία της κεντρικής συνοχής στον αυτισμό.....	277

Θεωρία Gestalt.....	279
Θεωρία ροής (Flow theory)	282
Θεωρία της αισθητηριακής ολοκλήρωσης	282
Θεωρία του «εντατικοποιημένου κόσμου» (Intense World Syndrome) και σχετικές θεωρίες	287
Μονοτροπισμός και εκλεκτικότητα ερεθίσματος	289
Θεωρία της κοινωνικής μάθησης.....	291
Θεωρία Πολλαπλής Νοημοσύνης (Multiple Intelligence).....	293
Αυτισμός και θεωρία πολλαπλής νοημοσύνης.....	299
ΚΕΦ. 8 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΘΕΜΙΤΟ ΝΑ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ	304
Εισαγωγή	304
Αρχή της εξατομίκευσης	304
Αρχή της πολυπλοκότητας ή μη-προβλεψιμότητας	306
Αρχή της κλιμάκωσης ή διαβάθμισης	307
Αρχή της ελεγχόμενης μεταβλητότητας και ευελιξίας.....	308
Αρχή της εξοικείωσης	309
Αρχή της επαναληψιμότητας	311
Η αρχή της γενίκευσης	311
Αρχή του αυτοελέγχου	312
Ο παράγων άνθρωπος.....	313
ΚΕΦ. 9 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ/ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΩΣ ΤΩΡΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ.....	316
Εισαγωγή	316
Ειδικές εφαρμογές.....	316
Παιχνίδια μεικτής/εικονικής πραγματικότητας.....	318
Παιχνίδια-ρομπότ.....	322
Ανδροειδή/Ανθρωποειδή Ρομπότ (Android/Humanoid Robots)	333
Ρομπότ με τη μορφή ζώου (Animal robot)	345
Ρομπότ Μασκότ (Mascot).....	352
Μηχανικά Ρομπότ (Mechanical)	354
Μη-ανθρωποειδή ρομπότ (Non-Humanoid)	355
Ποιες αρχές εκπληρώνουν οι σύγχρονες τεχνολογικές εφαρμογές στον αυτισμό	357
Ειδικές τεχνολογικές εφαρμογές.....	357
Εικονική πραγματικότητα.....	357
Ρομπότ	358

ΚΕΦ. 10 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	360
Συνοπτικό συμπέρασμα.....	360
Συνεισφορά & Περιορισμοί.....	363
ΚΕΦ. 11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	366
Ξενόγλωσση (Αγγλική).....	366
Ελληνική.....	436
ΚΕΦ. 12 ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	438
ΚΕΦ. 13 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ/ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ.....	473
Περίληψη επιστημονικού έργου.....	473
Επιστημονικές δημοσιεύσεις.....	474
Δημοσιευμένα άρθρα (Published Full Articles).....	474
Δημοσιευμένες Περιλήψεις σε Περιοδικά (Published Abstracts).....	475
Επιστημονικές ανακοινώσεις (Oral/Poster Presentations).....	476
Ομιλίες (Talks).....	478

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχος της μελέτης

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι μια ομάδα αλλαγών που παρατηρούνται στην ηλικία 12-14 μηνών και χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία και στερεότυπη, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά.

Ο αυτισμός είναι μια εξαιρετικά σύνθετη νοσολογική οντότητα, καθώς η αιτιοπαθογένειά της είναι εν πολλοίς άγνωστη, η φαινοτυπική της έκφραση εξαιρετικά ετερογενής, ενώ, από την άλλη η επίπτωσή της αυξάνεται διαρκώς, με τις τελευταίες αναφορές να προσδιορίζουν την επίπτωση της νόσου σε 1:68 παιδιά στις ΗΠΑ.

Ουσιαστική, μόνιμη και αποτελεσματική θεραπεία στον αυτισμό δεν υπάρχει. Τα προγράμματα της παραδοσιακής συμπεριφορικής θεραπείας, που αποσκοπούν στην έγκαιρη εκπαίδευση των αυτιστικών, όσο ακόμη ο εγκέφαλος διατηρεί κάποιο βαθμό πλαστικότητα, είναι εκείνα που κατά κύριο λόγο αποδίδουν.

Καθώς ο αριθμός των πασχόντων, όπως αναφέρθηκε, διαρκώς αυξάνει, ο αριθμός των εκπαιδευμένων θεραπευτών εκλείπει και το κόστος αυτών των θεραπειών παραμένει υψηλό και δεδομένης της προηγμένης σύγχρονης τεχνολογίας, προκύπτει επιτακτική η ανάγκη της παρουσίας εργαλείων που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση/εκπαίδευση των αυτιστικών ατόμων και να αποτελέσουν ικανοποιητική εναλλακτική ή/και συμπληρωματική λύση μαζί με την παραδοσιακή συμπεριφορική θεραπεία. Η πρόωπη παρέμβαση και ενδυνάμωση των αυτιστικών ατόμων είναι κριτικής σημασίας για την τελική τους λειτουργικότητα και αυτονομία.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναθεώρησε την οπτική του ως προς την έννοια της «αναπηρίας» και τη θεωρεί μία εξελισσόμενη έννοια, αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του ατόμου με το περιβάλλον του. «Η αναπηρία», σημειώνει, «προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ των ατόμων με μειονεξία και διαφόρων συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών φραγμών που παρεμποδίζουν την πλήρη και αποτελεσματική τους συμμετοχή στην κοινωνία σε βάση ισότιμη με τους άλλους». Όταν αίρονται αυτοί οι φραγμοί που εμποδίζουν τα άτομα με μειονεξία στην καθημερινή τους ζωή, τότε η συμμετοχική κοινωνική αλληλεπίδραση των τελευταίων βελτιώνεται. Οι διάφορες μορφές τεχνολογίας αρωγής (assistive technologies), όταν σχεδιάζονται και εφαρμόζονται κατάλληλα, με σκοπό την αντιμετώπιση των αναγκών του κάθε χρήστη και του περιβάλλοντός του, είναι αποτελεσματικά εργαλεία που ενδυναμώνουν την ανεξαρτησία και βελτιώνουν τη συμμετοχικότητα του ατόμου.

Η σχεδίαση στον αυτισμό αναπτύσσεται σημαντικά τα τελευταία χρόνια, ωστόσο συγκεκριμένες αρχές για τη σχεδίαση εργαλείων που βοηθούν στην επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών δεν υπάρχουν, παρά μόνο σκέψεις και προτάσεις.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διατυπωθούν αρχές σχεδίασης εργαλείων για τον αυτισμό, ενοποιώντας γνώσεις από διαφορετικά επιστημονικά πεδία (την ιατρική, την ψυχολογία, τη συστημική σκέψη), με σκοπό την κατανόηση σε βάθος του τρόπου νοητικής λειτουργίας των αυτιστικών ατόμων και με δεδομένο ότι η σχεδίαση ούτως ή άλλως διέπεται από διεπιστημονικότητα και ολιστικότητα.

Μεθοδολογική προσέγγιση

Το αντικείμενο μελέτης, δηλαδή η διατύπωση αρχών σχεδίασης εργαλείων στον αυτισμό, προσεγγίστηκε μέσω 3 οδών:

Κατ' αρχάς αναδείχθηκε ότι ο αυτισμός συνιστά πολύπλοκο πρόβλημα (complex/wicked problem) και η ίδια η σχεδίαση αποτελεί συστημική διαδικασία. Άρα, η προσέγγιση του θέματος «σχεδίαση στον αυτισμό» πρέπει να γίνεται μέσω συστημικής θεώρησης και ανάλυσης.

Η δεύτερη οδός προσέγγισης ήταν το πεδίο της Καθολικής Σχεδίασης. Οι αρχές της Καθολικής Σχεδίασης σε γενικό επίπεδο μελετήθηκαν και έγινε προσπάθεια ώστε στοιχεία αυτών των γενικών αρχών να χρησιμοποιηθούν ως δομικό υλικό για τη διατύπωση συγκεκριμένων αρχών για την σχεδίαση στον αυτισμό.

Η τρίτη πηγή άντλησης γνώσης για την κατανόηση της νοητικής λειτουργίας των αυτιστικών ατόμων και κατά συνέπεια για την ευνοϊκή σχεδίαση προς αυτά, ήταν το ευρύ πεδίο της νευροψυχολογίας, της γνωστικής ψυχολογίας και της εκπαιδευτικής/παιδαγωγικής ψυχολογίας. Επιλέχθηκαν προς διερεύνηση και ανάλυση οι σημαντικότερες θεωρίες για τον αυτισμό από τα προαναφερθέντα επιστημονικά πεδία και εκμαιεύθηκαν τα στοιχεία εκείνα των οποίων η χρήση στη σχεδίαση μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή εργαλείων που αυξάνουν τη λειτουργική αυτονομία των αυτιστικών ατόμων.

Με τη γνώση που αντλήθηκε από αυτές τις 3 συνιστώσες μελέτης, διατυπώθηκαν 9 αρχές που είναι θεμιτό να έχει στο νου η διεπιστημονική ομάδα σχεδίασης εργαλείων για τα αυτιστικά άτομα.

Τέλος, η μελέτη επεκτάθηκε στην ανασκόπηση των υπάρχουσών τεχνολογικών εφαρμογών/συστημάτων για αυτιστικά άτομα (ειδικές εφαρμογές, συστήματα εικονικής πραγματικότητας, ρομπότ) και διερευνήθηκε κατά πόσο οι διατυπωθείσες αρχές σχεδίασης διέπουν ή όχι τα εν λόγω συστήματα.

Δομή της Διατριβής

Η διατριβή είναι δομημένη σε 13 κεφάλαια.

Στο Κεφάλαιο 1 της διατριβής με τίτλο «Διαταραχή του φάσματος του αυτισμού» δίδονται τα τρέχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού: δίδεται ο ορισμός της διαταραχής σύμφωνα με το DSM-5, ενώ γίνεται και ιστορική αναδρομή στο πώς έχει διαμορφωθεί αυτός ο ορισμός έως σήμερα. Η επιδημιολογία, η επίπτωση της διαταραχής αλλά και πιθανοί παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί για τη νόσο παράγοντες αναλύονται. Παρατίθενται τα στοιχεία που συμβάλλουν στη διάγνωση του αυτισμού, αναλύονται οι τρέχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις (τόσο οι συμπεριφορικές όσο και οι φαρμακολογικές) και περιγράφεται η πρόγνωση και έκβαση της διαταραχής. Ειδική αναφορά γίνεται στη νευροεπιστήμη του αυτισμού (νευροψυχολογία, νευροφυσιολογία, νευροβιολογία, νευροανοσολογία) και στην έρευνα της γενετικής σχετικά με τη νόσο. Τέλος, ενδιαφέρουσες κλινικές παρατηρήσεις και χαρακτηριστικά του αυτισμού (όπως η σχέση της χρήσης παρακεταμόλης και της συχνότητας του αυτισμού και η καταστολή του πυρετού στον αυτισμό) αλλά και η συννοσηρότητα (συνυπάρχουσες με τον αυτισμό καταστάσεις) συζητούνται με σκοπό την ανάδειξη της πολυπλοκότητας, ετερογένειας και δυναμικότητας που διέπουν τη διαταραχή.

Στο Κεφάλαιο 2 της διατριβής με τίτλο «Η σχεδίαση στον αυτισμό ως πολύπλοκο πρόβλημα» ο αυτισμός και η σχεδίαση στον αυτισμό αναλύονται ως πολύπλοκα προβλήματα βάσει του Cynefin framework και κατά συνέπεια αναδεικνύεται η χρησιμότητα της συστημικής σκέψης και των εννοιολογικών προσεγγίσεών της για την κατανόηση της αυτιστικής διαταραχής.

Στο Κεφάλαιο 3 της διατριβής με τίτλο «Θεωρίες πολυπλοκότητας & Συστημική Σκέψη» αναπτύσσονται η θεωρία συστημάτων, οι θεωρίες πολυπλοκότητας και έννοιες όπως η ποικιλία, η ομοιόσταση, ο έλεγχος και μηχανισμοί ελέγχου, η οργάνωση και αυτοοργάνωση, οι ελκυστήρες, η ανάδυση, η προσαρμογή κ.ά. Αναλύεται πώς αυτά τα εργαλεία είναι χρήσιμα για τη διαχείριση και εύρεση λύσεων για πολύπλοκα προβλήματα, όπως τα σύγχρονα υγειονομικά θέματα. Τέλος, αναλύονται οι συνιστώσες της συστημικής σκέψης και τότε η τελευταία εφαρμόζεται, ώστε προκύπτει η αναγκαιότητα εφαρμογής της στην περίπτωση διαχείρισης του αυτισμού.

Στο Κεφάλαιο 4 της διατριβής με τίτλο «Σχεδίαση και Συστημική Σκέψη/Ολιστικότητα» αναδεικνύεται ότι, εκτός από τον αυτισμό, και η ίδια η σχεδίαση είναι διαδικασία συστημική (αφού κατά βάση αποτελεί κυβερνητική διεργασία). Έτσι η αποτελεσματική σχεδίαση είναι η σχεδίαση υπό όρους ολιστικότητας. Αναλύεται πώς η συστημική σχεδίαση περιλαμβάνει την αυξανόμενη ενσυναίσθηση της σχεδιαστικής ομάδας προς την υπό μελέτη ομάδα πληθυσμού, αλλά και τη συμμετοχική σχεδίαση, ώστε το προϊόν σχεδίασης να είναι καίριο και αποτελεσματικό. Αναλύονται οι αρχές της Καθολικής Σχεδίασης, πώς αυτές εφαρμόζονται στην εκπαίδευση και τη μάθηση, με το πρόγραμμα TEACHH να αποτελεί παράδειγμα συστημικής σχεδίασης για τα αυτιστικά άτομα.

Στο Κεφάλαιο 5 της διατριβής με τίτλο «Η Συστημική Σκέψη στην Υγεία & την Ασθένεια» γίνεται εκτενής ανάλυση για το πώς η συστημικότητα και η ολιστικότητα είναι έννοιες απαραίτητες για την κατανόηση του ανθρώπου ως σύστημα και της ανάλυση της σύγχρονης νοσολογίας, αλλά και της ολοκληρωμένης έννοιας της υγείας σήμερα. Έννοιες, όπως η ποικιλία, ο περιορισμός, η πολυπλοκότητα, η προσαρμογή και οι δομές διασκορπισμού λαμβάνουν τη θέση στη σύγχρονη θεώρηση των νόσων. Το ανθρώπινο μικροβίωμα, η επιγενετική και οι ζωνόσοι αναλύονται με όρους πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων. Επίσης, γίνεται ανασκόπηση της μεθοδολογίας της ιατρικής σκέψης και πώς αυτή αντανάκλα μια πορεία προς τη συστημικότητα: από την εμπειρική ιατρική, την ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις (evidence based medicine) και τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) προς την εξατομικευμένη («προσωποποιημένη») (personalized medicine) ιατρική, την ιατρική ακριβείας (precision medicine), την ιατρική συστημάτων (systems medicine) και τη χρονοβιολογία/χρονοθεραπεία έως ακόμη και την αφηγηματική ιατρική (narrative medicine). Τέλος, ειδική ενότητα αφιερώνεται στην εφαρμογή της συστημικής σκέψης στη δημόσια υγεία, γεγονός επίκαιρο με την πρόσφατη πανδημία από τον SARS-CoV-2, όπου η συστημική θεώρηση μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση του προβλήματος και στο σχεδιασμό μακροπρόθεσμων τρόπων αντιμετώπισης.

Στο Κεφάλαιο 6 της διατριβής με τίτλο « Συστημική/ολιστική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής» ο αυτισμός αναλύεται υπό το πρίσμα της συστημικότητας. Πέντε αναδυόμενες έννοιες προκύπτουν από τη συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής και αυτές συμβάλλουν προς μία στοχαστική μελέτη του αυτισμού, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της νοητικής λειτουργίας των αυτιστικών και συνεπόμενα την αποτελεσματικότερη σχεδίαση για αυτούς. Οι έννοιες που αναλύονται είναι η ετερογένεια, η πολυπλοκότητα, η συνδεσιμότητα, η αφθονία, η αυτοαναφορά, αλλά και η δυναμικότητα, η προσαρμοστικότητα και η πλαστικότητα. Στο τέλος του κεφαλαίου, ο αυτισμός συσχετίζεται με άλλα σύγχρονα νοσήματα αυξημένης επίπτωσης, όπως είναι το άσθμα και η σχιζοφρένεια, αναδεικνύοντας ότι η σύγχρονη νοσολογία συνήθως δεν διέπεται από συγκεκριμένους αιτιολογικούς παράγοντες αλλά από κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με διαφορετική εκφραστικότητα, ανάλογα με τον παράγοντα χρόνο και περιβάλλον.

Στο Κεφάλαιο 7 της διατριβής με τίτλο «Θεωρίες νευροψυχολογίας για τον αυτισμό» επιλέχθηκαν προς ανάλυση οι κυριότερες και χαρακτηριστικότερες θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την πληρέστερη κατανόηση της αυτιστικής διαταραχής. Η θεωρία του νου, η θεωρία της εκτελεστικής δυσλειτουργίας, η θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής, η θεωρία Gestalt, η θεωρία ροής, η θεωρία αισθητηριακής ολοκλήρωσης, η θεωρία του Intense World Syndrome, ο μονοτροπισμός, η θεωρία της κοινωνικής μάθησης και η θεωρία της πολλαπλής νοημοσύνης συγκαταλέγονται σε αυτή τη μελέτη. Σκοπός της ανάλυσης των θεωριών αυτών είναι η επίτευξη της υψηλότερου βαθμού κατανόησης και ενσυναίσθησης των αυτιστικών εκ μέρους της διεπιστημονικής ομάδας σχεδίασης για τον αυτισμό.

Στο Κεφάλαιο 8 της διατριβής με τίτλο «Αρχές που είναι θεμιτό να διέπουν τη σχεδίαση εργαλείων στον αυτισμό» διατυπώνονται οι 9 προτεινόμενες αρχές σχεδίασης για τον αυτισμό, όπως αυτές έχουν προκύψει από το συγκεκριμένο γνώσης

από τη συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής, τις αρχές καθολικής σχεδίασης και τη γνώση που προσδίδουν οι θεωρίες της νευροψυχολογίας που αναπτύχθηκαν.

Στο Κεφάλαιο 9 της διατριβής με τίτλο «Τεχνολογικές εφαρμογές/εργαλεία που έχουν χρησιμοποιηθεί έως τώρα στον αυτισμό» γίνεται ανασκόπηση των ήδη υπαρχόντων τεχνολογικών εργαλείων και συστημάτων που εφαρμόζονται στον αυτισμό. Αυτά κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες: ειδικές εφαρμογές, συστήματα εικονικής πραγματικότητας και ρομπότ. Στο τέλος του κεφαλαίου αναλύεται κατά πόσο οι συγκεκριμένες εφαρμογές/συστήματα διέπονται από τις ήδη διατυπωθείσες αρχές σχεδίασης και η σχετική απάντηση στο ερώτημα σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του εργαλείου.

Στο Κεφάλαιο 10 της διατριβής με τίτλο «Συμπεράσματα» παρατίθενται τα τελικά συμπεράσματα, οι περιορισμοί της μελέτης και η συνεισφορά της.

Στο Κεφάλαιο 11 της διατριβής με τίτλο «Βιβλιογραφία» παρατίθεται κατά αλφαβητική σειρά ο κατάλογος των βιβλιογραφικών αναφορών (αγγλικές και ελληνικές πηγές). Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 1033 βιβλιογραφικές αναφορές στην αγγλική γλώσσα και 18 βιβλιογραφικές αναφορές στην ελληνική γλώσσα.

Στο Κεφάλαιο 12 της διατριβής με τίτλο «Αγγλική Περίληψη» παρατίθεται περίληψη των βασικών σημείων της διατριβής στα αγγλικά.

Στο Κεφάλαιο 13 της διατριβής με τίτλο «Επιστημονικές δημοσιεύσεις/ανακοινώσεις σχετικές με το θέμα» περιγράφεται η παρουσίαση του επιστημονικού έργου σχετικού με το υπό μελέτη θέμα κατά τη χρονική διάρκεια εκπόνησης της διατριβής, μέσω επιστημονικών δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά, επιστημονικών ανακοινώσεων σε διεθνή, ευρωπαϊκά και πανελλήνια συνέδρια και επιστημονικών ομιλιών. Συνολικά, στη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης δημοσιεύθηκαν 4 πλήρη άρθρα (full articles) (3 στην αγγλική γλώσσα και 1 στην ελληνική γλώσσα) και 6 περιλήψεις (abstracts) (στην αγγλική γλώσσα). Επίσης, έγιναν 19 προφορικές ανακοινώσεις (oral/poster presentations) (13 στην αγγλική γλώσσα και 6 στην ελληνική γλώσσα) και, τέλος, πραγματοποιήθηκαν 3 ομιλίες (talks) (1 ομιλία στην αγγλική γλώσσα και 2 στην ελληνική γλώσσα). Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αναλύονται όλες οι παραπάνω δραστηριότητες και επισυνάπτονται τα σχετικά αποδεικτικά στοιχεία.

Στο Κεφάλαιο 14 της διατριβής με τίτλο «Παράρτημα: Δημοσιευμένα άρθρα – Περιλήψεις – Ανακοινώσεις» παρατίθενται τα άρθρα και οι περιλήψεις/ανακοινώσεις, όπως αυτά έχουν δημοσιευθεί.

ΚΕΦ. 1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Ορισμός

Ιστορική αναδρομή

Το 1943, ο παιδοψυχίατρος Leo Kanner περιέγραψε 8 αγόρια και 3 κορίτσια, συμπεριλαμβανομένου του 5χρονου Donald τα οποία ήταν «ευτυχέστερα όταν παρέμειναν μοναχικά, σχεδόν ποτέ δεν έκλαιγαν αναζητώντας τη μητέρα τους, δεν έδειχναν να αντιλαμβάνονται την έλευση του πατέρα τους στο σπίτι και ήταν αδιάφορα ως προς τις επισκέψεις των συγγενών τους... δε χαμογελούσαν και έκαναν στερεότυπες κινήσεις με τα δάχτυλα των χεριών τους, αντλώντας μεγάλη ευχαρίστηση από αυτό...Οι λέξεις για αυτά είχαν αυστηρά κυριολεκτικό και άκαμπτο νόημα...Όταν εισέρχονταν σε ένα δωμάτιο, σχεδόν πλήρως αδιαφορούσαν για τους ανθρώπους και είχαν ειδικό ενδιαφέρον για τα αντικείμενα» (Kanner 1943; Kanner & Eisenberg 1956).

Το 1944, ο παιδίατρος Hans Asperger περιέγραψε 4 αγόρια, συμπεριλαμβανομένου του 6χρονου Fritz ο οποίος «έμαθε να μιλά πολύ νωρίς...γρήγορα έμαθε να εκφράζεται με προτάσεις και πολύ σύντομα έμαθε να μιλά «ως ενήλικας»...ποτέ όμως δεν κατέστη ικανός να ενσωματωθεί σε μια ομάδα παιδιών που έπαιζαν...δεν έμαθε την έννοια του σεβασμού και ήταν ολοσχερώς αδιάφορος ως προς την «εξουσία και αυθεντία» των ενηλίκων...μιλούσε χωρίς δισταγμό, ντροπή και αιδώ ακόμη και σε ξένους, δεν τηρούσε τις «αποστάσεις»...ήταν αδύνατο για αυτόν να οικειοποιηθεί έναν ευγενικό τρόπο συμπεριφοράς...Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο της συμπεριφοράς του ήταν η παρουσία συγκεκριμένων στερεότυπων κινήσεων και συνηθειών» (Asperger 1991).

Αυτές οι πρώτες αναφορές σκιαγραφούν πολύ παραστατικά αυτό που σήμερα καλείται «αυτισμός» ή «αυτιστικό φάσμα». Το φάσμα της αυτιστικής διαταραχής είναι ευρύ και συμπεριλαμβάνει τόσο το κλασικό σύνδρομο του Kanner (πρόκειται για την καθαρή αυτιστική διαταραχή της συναισθηματικής επαφής) όσο και το σύνδρομο Asperger (αυτό που πρωτογενώς ονομάζεται αυτιστική ψυχοπαθολογία της παιδικής ηλικίας).

Η κατανόηση της αυτιστικής διαταραχής έχει ουσιαδώς εξελιχθεί τα τελευταία 70 χρόνια, ειδικότερα δε με την εκρηκτική αύξηση της έρευνας και της συνεπακόλουθης γνώσης σε αυτό το ερευνητικό πεδίο από τα μέσα της δεκαετίας του 1990. Πράγματι, οι δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τον αυτισμό έχουν τριπλασιαστεί (όπως αυτό διαπιστώνεται ελέγχοντας τις δημοφιλέστερες ιατρικές μηχανές αναζήτησης: PubMed, PsycINFO, Cochrane Library, Google Scholar) το χρονικό διάστημα 2000 έως 2012 (n=16741) σχετικά με το διάστημα 1940 έως 1999 (n=6054) (Lai, Lombardo, Baron-Cohen 2014).

Ο αυτισμός σήμερα θεωρείται ως ένα σύνολο νευροαναπτυξιακών καταστάσεων, μερικές από τις οποίες μπορούν να αποδοθούν σε συγκεκριμένους αιτιολογικούς παράγοντες, όπως οι μονογονιδιακές Μενδέλειου τύπου μεταλλάξεις. Ωστόσο, η πλειονότητα των αυτιστικών περιπτώσεων πιθανώς αναπαριστούν το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και μη γενετικών παραγόντων κινδύνου. Οι περισσότερες περιπτώσεις αυτισμού ορίζονται πλέον

αθροιστικά ως ειδικές συμπεριφορές, με επικέντρωση στη μη φυσιολογική ανάπτυξη της κοινωνικής επικοινωνίας συμπεριλαμβανομένης της ασυνήθιστης επαναλαμβανόμενης, στερεότυπης συμπεριφοράς και τους περιορισμένους ή/και ειδικούς τομείς ενδιαφέροντος.

DSM-II & ICD-9

Στη 2^η έκδοση του «Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Διανοητικές Νόσους» (DSM-II) (APA 1968), η αυτιστική διαταραχή ταξινομήθηκε υπό την κατηγορία της παιδικής σχιζοφρένειας, αν και ο Kanner διαφωνούσε με αυτή την ταξινόμηση. Σχεδόν 10 έτη αργότερα, το ICD-9 (WHO 1977) επισήμως αναγνώρισε τα συμπτώματα της αυτιστικής διαταραχής ως «βρεφικό αυτισμό».

DSM-III

Η άποψη που επικρατούσε στα μέσα του 20^{ου} αιώνα ότι ο αυτισμός αποτελεί μία μορφή παιδικής ψύχωσης, δεν ισχύει σήμερα. Ο πρώτος λειτουργικός ορισμός του αυτισμού εμφανίστηκε στην 3^η έκδοση του «Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Διανοητικές Νόσους» (DSM-III), που ήταν ισχυρά επηρεασμένος από τη σκέψη του Michael Rutter και περιλάμβανε το έλλειμμα στην κοινωνική ανάπτυξη αλλά και την επικοινωνία και την εμμονή στην ομοιομορφία που εμφανίζονται πριν από τους 30 μήνες ζωής (Rutter 1978).

DSM-IV & ICD-10

Η επακόλουθη αναθεώρηση στην 4^η έκδοση του ίδιου εγχειριδίου (DSM-IV) αλλά και η 10^η αναθεώρηση της «Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων» (ICD-10), στις οποίες ο αυτισμός αναφέρεται ως μία διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, έδιναν έμφαση στην πρόιμη εμφάνιση μιας τριάδας χαρακτηριστικών (American Psychiatric Association 2000; Volkmar & Pauls 2003; Happe & Ronald 2008; Levy, Mandell & Schultz 2009):

- Την κοινωνική επαφή, συναλλαγή και ανταπόκριση

Τα αυτιστικά άτομα δεν επιθυμούν, ούτε μπορούν να αναπτύξουν διαπροσωπικές σχέσεις με τους άλλους, αποφεύγουν τη βλεμματική επαφή, έχουν ανέκφραστα πρόσωπα, είναι απόμακρα και αδιάφορα. Στερούνται δηλαδή της έμφυτης τάσης και ανάγκης που έχουν τα φυσιολογικά άτομα να δημιουργούν σχέσεις με τους άλλους ανθρώπους και χαρακτηρίζονται από έλλειψη ανάγκης να μοιραστούν χαρά, ενδιαφέροντα ή επιτεύγματα (δεν δείχνουν, δε φέρνουν, δεν δείχνουν ενδιαφέροντα αντικείμενα). Τέλος, παρουσιάζουν έλλειψη κοινωνικής ή συναισθηματικής ανταπόκρισης.

- Τη λεκτική αλλά και τη μη-λεκτική επικοινωνία-φαντασία

Στα αυτιστικά παιδιά η επικοινωνία εμφανίζει σοβαρή διαταραχή. Ο λόγος μπορεί να ελλείπει παντελώς ή όταν υπάρχει να είναι διαταραγμένος. Μπορεί να είναι διαταραγμένη η κατανόησή του, το περιεχόμενο, η δομή του, η χρήση του και η προσωδία του. Μπορεί ακόμη να είναι επαναληπτικός, ηχολαλικός ή ακατάληπτος. Σε ασθενείς με ικανοποιητικό λόγο, παρατηρείται δυσκολία στο άτομο να αρχίσει ή να διατηρήσει διάλογο. Επίσης, έλλειψη ποικίλλοντος, αυθόρμητου, συμβολικού παιχνιδιού ή κοινωνικού μιμητικού παιχνιδιού.

- -Τη συμπεριφορά και το εύρος ευελιξίας αυτής.

Τα αυτιστικά άτομα έχουν περιορισμένα ενδιαφέροντα και δραστηριότητες. Παρουσιάζουν προκατάληψη με ένα ή περισσότερους στερεότυπους και περιορισμένους τομείς ενδιαφέροντος. Συχνά είναι εμφανής ανελαστική προσκόλληση σε συγκεκριμένες, μη λειτουργικές, επαναλαμβανόμενες «ιεροτελεστίες», στερεοτυπίες, καθώς και επαναλαμβανόμενοι κινητικοί αυτοματισμοί (π.χ. ρυθμική κίνηση χειρών) και προκατάληψη με τμήμα ενός αντικειμένου. Εμφανίζουν εμμονές και ασυνήθιστες στερεοτυπίες. Συνήθως αντιδρούν με εκρήξεις θυμού όταν προσπαθήσεις να τους αλλάξεις τη δραστηριότητα που κάνουν και αντιστέκονται σθεναρά σε κάθε αλλαγή της ρουτίνας τους.

Πιθανολογείται ότι είτε μία κοινή αιτία (έστω και διαφορετική κάθε φορά σε κάθε αυτιστικό παιδί) είναι υπεύθυνη για το σύνολο της αυτιστικής διαταραχής στους 3 προαναφερόμενους τομείς, είτε ότι ξεχωριστή, διαφορετική αιτία προκαλεί τα συμπτώματα ξεχωριστά σε καθένα από τους παραπάνω τομείς.

Σύμφωνα, λοιπόν, με τα DSM-IV & ICD-10 διακρίνονταν οι ακόλουθες 5 υποομάδες εντός του όρου «διαταραχές αυτιστικού φάσματος»:

1. Αυτιστική διαταραχή (autism), με μεγάλη ετερογένεια έκφρασης, που ωστόσο πληροί όλα τα κριτήρια της αυτιστικής διαταραχής και στους τρεις τομείς: της κοινωνικότητας, της επικοινωνίας και της συμπεριφοράς. Πρόκειται για τη διαταραχή που πρωτοπεριγράφηκε το 1943 από τον Αμερικανό ψυχίατρο Leo Kanner (Kanner's autism), ο οποίος αναγνώρισε, όπως ήδη αναφέρθηκε στην ιστορική αναδρομή, εξαιρετική υστέρηση στη λειτουργία της κοινωνικής αμοιβαιότητας του παιδιού, σοβαρό έλλειμμα στην ανάπτυξη του λόγου και της ομιλίας, στερεοτυπίες και εμμονές που ποικίλλουν. Ο Kanner διατύπωσε την υπόθεση ότι η διαταραχή σχετίζεται με την «ψυχρή συμπεριφορά των γονέων» (ψυχογενής ερμηνεία του αυτισμού), αν και αυτή η εκδοχή έχει δεχθεί αρκετή αμφισβήτηση..

2. Σύνδρομο Asperger

Πρόκειται για διαταραχή στην κοινωνικότητα με περιορισμένο εύρος ενδιαφερόντων, χωρίς διαταραχή στην επικοινωνία και με φυσιολογική νοημοσύνη.

3. Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή-μη άλλως καθοριζόμενη (Pervasive developmental disorder; PDD-NOS).

Περιλαμβάνει περιπτώσεις παιδιών με αυτιστική συμπτωματολογία, η οποία όμως δεν πληροί απόλυτα τα διαγνωστικά κριτήρια καμιάς διαταραχής του φάσματος. Η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή είναι τόσο συχνή ως διάγνωση όσο ο αυτισμός και το σύνδρομο Asperger μαζί. Το 50% των παιδιών που ταξινομούνται σε αυτήν την κατηγορία της αυτιστικής διαταραχής ενώ παρουσιάζουν μειονεξίες στις κοινωνικές και επικοινωνιακές δεξιότητες, δεν πληρούν τα κριτήρια για την στερεότυπη/επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά (τρίτος τομέας διαταραχής στον αυτισμό, όπως ορίστηκε παραπάνω).

4. Αποδιοργανωτική διαταραχή (Disintegrative disorder, σύνδρομο Heller).

Περιλαμβάνει παιδιά τα οποία ενώ αναπτύσσονταν φυσιολογικά, εμφανίζουν αιφνίδια παλινδρόμηση, μεταξύ δύο έως δέκα ετών, με απώλεια ήδη κερτημένων

γνωστικών ικανοτήτων και τυπική αυτιστική συμπτωματολογία που δεν οφείλεται σε νευροεκφυλιστικό νόσημα ή σχιζοφρένεια.

5. Σύνδρομο Rett

Πρόκειται για γενετική διαταραχή που εμφανίζεται σε κορίτσια και χαρακτηρίζεται από αναπτυξιακή παλινδρόμηση, αυτιστική συμπτωματολογία, επίκτητη μικροκεφαλία και τυπικές στερεοτυπίες χεριών.

Πολύ συχνά οι επιστήμονες και κλινικοί ερευνητές χρησιμοποιούσαν τον όρο διαταραχές αυτιστικού φάσματος και περιλάμβαναν τον αυτισμό, το σύνδρομο Asperger και τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή-μη άλλως καθοριζόμενη (ενώ δεν περιλάμβαναν την αποδιοργανωτική διαταραχή και το σύνδρομο Rett).

Τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV τα οποία επικεντρώνονταν στους ακόλουθους τομείς, ήταν:

A. Τομέας κοινωνικής ανταπόκρισης

1. Διαταραχή στη μη λεκτική επικοινωνία (βλεμματική επαφή, έκφραση προσώπου, χειρονομίες)

2. Αποτυχία στη σύναψη σχέσεων με συνομηλίκους

3. Έλλειψη ανάγκης να μοιραστεί χαρά, ενδιαφέροντα ή επιτεύγματα (δε δείχνει, δε φέρνει, δε δείχνει ενδιαφέροντα αντικείμενα)

4. Έλλειψη κοινωνικής ή συναισθηματικής ανταπόκρισης

B. Τομέας λόγου, επικοινωνίας και φαντασίας

1. καθυστέρηση ή πλήρης έλλειψη της ανάπτυξης προφορικού λόγου

2. Σε ασθενείς με ικανοποιητικό λόγο, δυσκολία να αρχίσει ή να διατηρήσει το διάλογο.

3. Στερεότυπη ή ηχολαλική χρήση του λόγου

4. Έλλειψη ποικίλλοντος, αυθόρμητου, συμβολικού παιχνιδιού ή κοινωνικού μιμητικού παιχνιδιού.

Γ. Τομέας ευελιξίας συμπεριφοράς

1. Προκατάληψη με ένα ή περισσότερους στερεότυπους και περιορισμένους τομείς ενδιαφέροντος

2. Ανελαστική προσκόλληση σε συγκεκριμένες, μη λειτουργικές, επαναλαμβανόμενες «ιεροτελεστίες».

3. Στερεοτυπίες και επαναλαμβανόμενοι κινητικοί αυτοματισμοί (π.χ ρυθμική κίνηση των άκρων χεριών)

4. Προκατάληψη με τμήμα ενός αντικειμένου.

Για να πληροί κάποιος τα διαγνωστικά κριτήρια του αυτισμού, σύμφωνα με το DSM-IV, θα έπρεπε να εκδηλώνει 6 από τα 12 διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία ήταν επιμερισμένα στις παραπάνω 3 κατηγορίες.

Η διάγνωση του αυτισμού όπως φάνηκε και παραπάνω παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τον κλινικό φαινότυπο, τη σοβαρότητα και τον τύπο των συμπτωμάτων. Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού έχουν χαρακτηριστικά διαγνωστικά κριτήρια, ηλικία αναγνώρισης των συμπτωμάτων, ιατρικά και αναπτυξιακά χαρακτηριστικά, όπως και πορεία εξέλιξης.

Είναι πάντως γεγονός ότι το αυτιστικό φάσμα είναι ευρύτατο και περιλαμβάνει παιδιά με βαρύτερες διαταραχές στην επικοινωνία που οδηγούν σε χρόνια, σοβαρή αναπηρία, αλλά και παιδιά με πολύ ήπιες εκδηλώσεις, τόσο που αρκετά συχνά το πρόβλημα δεν αναγνωρίζεται. Το παιδί θεωρείται ιδιόρρυθμο, περίεργο, αντικοινωνικό, με ασυνήθιστα υψηλές ικανότητες σε κάποιους τομείς (π.χ αριθμούς, puzzles) και εντελώς προβληματικό και ανεπαρκές σε άλλους. Το φάσμα των αυτιστικών διαταραχών (autism spectrum) έχει στο ένα του άκρο τον σοβαρό κλασικό αυτισμό και στο άλλο την ήπια αυτιστική διαταραχή ή το σύνδρομο Asperger. Η κατάταξη αυτή ερμηνεύει και την εξέλιξη των αυτιστικών παιδιών όταν μεγαλώσουν. Υπάρχουν αυτιστικά παιδιά που εμφανίζουν έντονες διαταραχές με πλήρη έλλειψη επικοινωνίας και αυτοεξυπηρέτησης για όλη τους τη ζωή και αυτιστικά παιδιά με ηπιότερες διαταραχές που πολλές φορές φθάνουν μέχρι την απόκτηση πανεπιστημιακών και ακαδημαϊκών τίτλων.

Το πρόβλημα της εγκυρότητας κάποιων διαταραχών, όπως της παιδικής αποδιοργανωτικής διαταραχής και της Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής Μη Προσδιοριζόμενης Αλλιώς, και η δυσκολία διάκρισης ορισμένων διαγνώσεων, όπως του αυτισμού υψηλής λειτουργικότητας και του συνδρόμου Asperger, οδήγησαν τους ειδικούς στη σύνταξη του DSM-5, που επέφερε πολλές αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη ταξινόμηση.

DSM-5

Η τελευταία αναθεώρηση του DSM, η DSM-5, η οποία δημοσιεύθηκε το Μάιο του 2013 (American Psychiatric Association 2013), υιοθέτησε τον όρο-ομπρέλα «διαταραχή φάσματος αυτισμού» (Autism Spectrum Disorder) χωρίς τον παραπάνω καθορισμό των επιμέρους τύπων του αυτισμού και αναδιοργάνωσε την τριάδα των συμπεριλαμβανομένων διαταραχών σε δυάδα:

- Επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και κοινωνική αλληλεπίδραση σε πολλαπλά πλαίσια:
 - έλλειμμα στην κοινωνική και συναισθηματική ανταποδοτικότητα και αμοιβαιότητα (π.χ ανταποδοτική συνομιλία, μοίρασμα ενδιαφερόντων),
 - έλλειμμα στη μη λεκτική επικοινωνιακή συμπεριφορά που χρησιμοποιείται στην κοινωνική αλληλεπίδραση (π.χ μειωμένη χρήση επικοινωνιακών στάσεων του σώματος, συναισθηματικές εκφράσεις του προσώπου, γκριμάτσες, βλέμμα με νόημα κ.λ.π),
 - έλλειμμα στην ανάπτυξη, διατήρηση και κατανόηση των διαπροσωπικών σχέσεων (π.χ δυσκολία προσαρμογής της συμπεριφοράς σε διαφορετικά

περιβάλλοντα, έλλειψη φαντασίας στο παιχνίδι, μειωμένη διαπροσωπική επαφή με συνομηλίκους ή άλλα άτομα).

- Επαναλαμβανόμενη και περιορισμένου τύπου συμπεριφορά, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες.
 - στερεότυπες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις, στερεότυπη ή επαναλαμβανόμενη χρήση αντικειμένων, στερεότυπος ή επαναλαμβανόμενος λόγος
 - εμμονή στην ομοιομορφία/μονοτονία, άκαμπτη προσκόλληση σε συμπεριφορά ρουτίνας ή τελετουργικά επαναλαμβανόμενα πρότυπα λεκτική και μη λεκτικής συμπεριφοράς.
 - ισχυρά περιορισμένα και άκαμπτα ενδιαφέροντα, τα οποία είναι ασυνήθιστης έντασης και υπερβολικής εστίασης.
 - αυξημένη ή ελαττωμένη αντιδραστικότητα σε αισθητηριακά ερεθίσματα του περιβάλλοντος ή ποικίλες διαταραχές αισθητηριακής ολοκλήρωσης.

Ορισμένες από τις στερεότυπες συμπεριφορές είναι δυνατόν να εμφανίζονται και σε φυσιολογικά παιδιά ή σε παιδιά με άλλες διαταραχές (ψυχιατρικές ή γενετικές). Ωστόσο, ο τύπος αυτών των στερεοτυπιών όσο και η συχνότητα με την οποία αυτές εμφανίζονται στα αυτιστικά άτομα, διαφοροποιούν τα τελευταία από τις άλλες ομάδες πληθυσμού (Bodfish, Symons, Parker & Lewis 2000).

Για να τεθεί η διάγνωση του αυτισμού θα πρέπει το άτομο να παρουσιάζει συμπτώματα και από τις 3 συνιστώσες του τομέα κοινωνικής επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης και 2 (από τα 4) συμπτώματα του τομέα της στερεότυπης συμπεριφοράς.

Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα στην πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο του παιδιού, να προκαλούν κλινικά σημαντική μειονεξία στην κοινωνικότητα και τη γενικότερη λειτουργικότητα του ατόμου και δε θα πρέπει να μπορούν να εξηγηθούν από οποιαδήποτε μορφή νοητικής υστέρησης (η διαταραχή του φάσματος αυτισμού πολλές φορές συνυπάρχει με τη νοητική υστέρηση, ωστόσο η διάγνωση του αυτισμού σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτεί ο τομέας της κοινωνικής επικοινωνίας να υστερεί σε σχέση με το γενικό αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου).

Η διάγνωση του φάσματος του αυτισμού μπορεί να τεθεί ήδη από την ηλικία των 24 μηνών ζωής έως την ενηλικίωση. Βεβαίως, η διαφορική διάγνωση τόσο στα πολύ νεαρά άτομα όσο και στους νεαρούς ενήλικες μπορεί να είναι δυσχερής. Στην πρώιμη παιδική ηλικία άλλες αναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να εκληφθούν λανθασμένα ως διαταραχή φάσματος αυτισμού, ενώ στις μεγαλύτερες ηλικίες η ανάσυρση πληροφοριών από το ατομικό ιστορικό σχετικά με την αναπτυξιακή εξέλιξη του ατόμου μπορεί να είναι αναξιόπιστη (Joseph L, Soorya L & Thurm A 2015).

Σύγκριση DSM-IV & DSM-5

Κατά τη σύγκριση των DSM-IV & DSM-5 βλέπουμε πως πρώτα από όλα ο όρος Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή αντικαταστάθηκε από τον όρο Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος. Επίσης, το σύνδρομο Rett θεωρήθηκε ως ξεχωριστή διαταραχή και εξαλείφθηκε από την υποκατηγορία της αυτιστικής διαταραχής.

Επίσης, εξαφανίστηκαν όλα τα «είδη» των αυτιστικών διαταραχών, όπως η Παιδική Αποδιοργανωτική Διαταραχή, το σύνδρομο Asperger και η Διάχυτη

Αναπτυξιακή Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς, και αντικαταστάθηκαν από τον όρο «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος»: οι 4 διαταραχές έγιναν μία και μοναδική.

Επιπλέον, μία ακόμα διαφορά είναι ο διαχωρισμός του αυτιστικού φάσματος σε 3 κατηγορίες βαρύτητας, με βάση το επίπεδο λειτουργικότητας. Τα επίπεδα βαρύτητας διακρίνονται με κριτήριο το ποσοστό στήριξης, που το άτομο χρειάζεται, σε σχέση με τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει στους τομείς της κοινωνικής επικοινωνίας, των επαναλαμβανόμενων στερεοτυπικών συμπεριφορών και των περιορισμένων ειδικών ενδιαφερόντων. Έτσι, στο Επίπεδο 3 υπάρχει «Ανάγκη ιδιαίτερα ενισχυμένης υποστήριξης» (σοβαρές δυσκολίες στην κοινωνικοποίηση και την ευελιξία, στο Επίπεδο 2 υπάρχει «Ανάγκη ενισχυμένης υποστήριξης» (αξιοσημείωτες δυσκολίες) και στο Επίπεδο 1 υπάρχει απλά «Ανάγκη υποστήριξης».

Από την άλλη, ενώ το DSM-IV περιείχε 12 διαγνωστικά κριτήρια χωρισμένα σε 3 ομάδες, το DSM-5 περιλαμβάνει 7 διαγνωστικά κριτήρια, χωρισμένα σε 2 ομάδες: α) «Επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση σε πληθώρα πλαισίων», β) «Περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες». Η «τριάδα των συμπτωμάτων» έγινε δυάδα. Ουσιαστικά, οι ποιοτικές αδυναμίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και τη ποιοτική αδυναμία στην επικοινωνία ενσωματώθηκαν σε μία κατηγορία, η οποία περιλαμβάνει τα ελλείμματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία (καθώς τα ελλείμματα στην επικοινωνία συνδέονται άμεσα με τα κοινωνικά ελλείμματα).

Έτσι, έχουν απομακρυνθεί από τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-5 τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

- Διαταραχή του λόγου και της λεκτικής επικοινωνίας: Η διαταραχή του λόγου και της λεκτικής επικοινωνίας, που ιστορικά συνδέονταν με τη διάγνωση του αυτισμού, έχει απομακρυνθεί από τα κριτήρια του DSM-5 και πλέον αποτελεί συνυπάρχουσα κατάσταση (προσδιοριστής) στο φάσμα του αυτισμού, ακόμη και αν αναγνωρίζεται ότι η ικανότητα του λόγου στα αυτιστικά άτομα μπορεί να είναι ποικίλη. Ειδικότερα, αναγνωρίζεται ότι σε αυτιστικά παιδιά ηλικίας ≤ 6 ετών παρατηρείται ποικίλη απόκλιση και καθυστέρηση στην κατανόηση του λόγου, ενώ τα 2/3 αυτών παρουσιάζουν δυσκολία στο να εκφραστούν φωνολογικά και από πλευράς γραμματικής. Από την άλλη, αυτιστικά παιδιά ≥ 6 ετών παρουσιάζουν απόκλιση στην πραγματολογία, σημασιολογία και μορφολογία του λόγου με σχετικά ικανοποιητική άρθρωση και σύνταξη (δηλαδή, οι πρώιμες δυσκολίες που παρουσιάζουν τα παιδιά μικρότερης ηλικίας πλέον αποκαθίστανται) (Boucher 2012).
- Κινητικές ανωμαλίες: Κινητική καθυστέρηση, υποτονία, κατατονία, έλλειμμα στο συντονισμό των κινήσεων, κινητική προετοιμασία και προγραμματισμός, βάδιση, πράξεις και ισορροπία.
- Υπερβολική προσοχή στις λεπτομέρειες.

Μία ακόμη αλλαγή είναι η ενσωμάτωση των προσδιοριστών (specifiers). Ως προσδιοριστές λειτουργούν η ύπαρξη ή μη των: νοητικής αναπηρίας, γλωσσικής διαταραχής, ιατρικού, γενετικού ή περιβαλλοντικού παράγοντα, νευροαναπτυξιακών, πνευματικών ή συμπεριφορικών διαταραχών και της κατατονίας.

Σύμφωνα με το νέο εγχειρίδιο, αν κάποιος πληροί τα χαρακτηριστικά της πρώτης ομάδας αλλά δεν επιδεικνύει περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες, τότε πρόκειται για Κοινωνική Επικοινωνιακή Διαταραχή (Social (Pragmatic) Communication Disorder), η οποία αποτελεί ξεχωριστή διαταραχή και δεν υπόκειται στη Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού.

Είναι αντιληπτό ότι με τη νέα ταξινόμηση DSM-5, επιχειρείται μία προσπάθεια να μειωθεί (ταξινομητικά) η υψηλού βαθμού ετερογένεια που διέπει την αυτιστική διαταραχή, να τεθεί ουσιαστικά μία διαγνωστική ετικέτα με εξατομικευμένους προσδιοριστές, με τελικό σκοπό να καθοριστεί η ανάγκη του ατόμου για βοήθεια και χρήση κλινικών υπηρεσιών (Lai et al 2013). Ωστόσο, είναι επίσης ξεκάθαρο ότι ο αυτισμός στην πράξη παρουσιάζει αδιαμφισβήτητα υψηλού βαθμού ετερογένεια τόσο σε κλινικό επίπεδο (ποικίλει από άτομο σε άτομο το πρότυπο της αναπτυξιακής εξέλιξης που παρουσιάζει αλλά και η συν-νοσηρότητα) όσο σε γνωστικό και αιτιολογικό (ποικίλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενέχονται στην αιτιοπαθογένεση του αυτισμού).

Επιπλέον, αν και ο όρος «διαταραχή φάσματος αυτισμού» χρησιμοποιείται συχνά, ο όρος «κατάσταση φάσματος αυτισμού» επίσης σηματοδοτεί μία βιο-ιατρική διάγνωση για τα άτομα εκείνα που χρήζουν υποστήριξης και αναγνωρίζει περιοχές στις οποίες τα προσβεβλημένα άτομα είναι διαφορετικά από εκείνα χωρίς τη διάγνωση του αυτισμού, ωστόσο χωρίς τον αρνητικό απόηχο της ετικέτας της νόσου (Lai, Lombardo & Baron-Cohen 2014).

Το γεγονός ότι ο μεγαλύτερος όγκος της έρευνας στον αυτισμό έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με την DSM-IV ταξινόμηση, πιθανότατα θα δημιουργήσει δυσκολία στην αξιολόγηση και σύγκριση των μελετών που έγιναν πριν και μετά από αυτήν, γεγονός που απομένει να φανεί.

Παλινδρομητικός (Regressive or acquired) αυτισμός

Παλινδρόμηση (οπισθοδρόμηση) είναι το φαινόμενο εκείνο όπου το παιδί χάνει, είτε σταδιακά και σε βάθος χρόνου είτε τελείως αιφνίδια εντός ημερών ή μερικών εβδομάδων, δεξιότητες στην επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση τις οποίες είχε ήδη κατακτήσει.

Πρωτοπεριγράφηκε το 1966 από τον Lotter ο οποίος παρατήρησε ότι το 31,3% των αυτιστικών παιδιών σε μια περιοχή της Αγγλίας παρουσίαζαν ιστορικό ψυχοκινητικής οπισθοδρόμησης, είτε με τη μορφή της απώλειας κάποιας ικανότητάς τους είτε με τη μορφή της απώλειας να εξελιχθούν ομαλά έπειτα από μια ικανοποιητική πορεία. Αναφέρεται ότι παρατηρείται στο περίπου 30% (κατά άλλους μεταξύ 15-47%) των περιπτώσεων με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, κυρίως στην ηλικία μεταξύ των 18 και 24 μηνών και σπάνια παρατηρείται σε άλλες αναπτυξιακές διαταραχές (Barger, Cambell & McDonough 2013; Thompson et al 2019). Παλινδρόμηση μετά την ηλικία των 24 μηνών είναι ιδιαίτερα σπάνια, γεγονός που υποδηλώνει ότι μέχρι εκείνη την ηλικία η ανάπτυξη του εγκεφάλου και των πολύπλοκων λειτουργιών του είναι ιδιαίτερα επιρρεπής σε διάφορους παράγοντες. Η διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης που αναφέρθηκαν οφείλεται στον ορισμό του φαινομένου της παλινδρόμησης, αν δηλαδή η παλινδρόμηση αφορά τη γλωσσική

ικανότητα ή τις κοινωνικές δεξιότητες μόνο ή τη γλωσσική ικανότητα και τις κοινωνικές δεξιότητες ταυτόχρονα.

Ωστόσο, η παλινδρόμηση από μόνη της δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη. Μπορεί να αφορά απώλεια του λόγου, απώλεια άλλων κοινωνικών ή επικοινωνιακών στοιχείων της συμπεριφοράς ή και τα δύο. Από την άλλη, η πλειονότητα των παιδιών με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού που παλινδρομούν δεν έχουν τελειώς φυσιολογική ανάπτυξη πριν την παλινδρόμηση και έτσι η ταξινόμηση στην κατηγορία του «παλινδρομητικού» ή «μη παλινδρομητικού» αυτισμού εξαρτάται από τον ορισμό του όρου παλινδρόμηση.

Η γλωσσική παλινδρόμηση παρατηρείται στο 30% των παιδιών που πληρούν τα κριτήρια για αυτισμό (και στο 93% των παιδιών που παρουσιάζουν παλινδρομητικό αυτισμό), ενώ μόνο στο 3% των αναπτυξιακών διαταραχών χωρίς αυτισμό. Περίπου το 20-40% των παιδιών που παρουσιάζουν γλωσσική παλινδρόμηση τελικώς θα απωλέσουν πλήρως τη δυνατότητα εκφοράς λόγου. Ως εκ τούτου, η γλωσσική παλινδρόμηση φαίνεται να συσχετίζεται με τον αυτισμό σε υψηλότερα ποσοστά παρά η μεμονωμένη απώλεια κοινωνικών δεξιοτήτων. Τα παιδιά που παλινδρομούν γλωσσικά φαίνεται να παρουσιάζουν μία αρχική περίοδο μειωμένης ακουστική αντιληπτικής γλωσσικής ικανότητας (υπο-ακουσία) κατά την οποία αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στο όνομά τους, όταν καλούνται με αυτό, ή σε άλλα ακουστικά ερεθίσματα του περιβάλλοντός τους (Lainhart et al 2002)..

Από την άλλη, παλινδρόμηση που αφορά τόσο τη γλωσσική ικανότητα όσο και τις κοινωνικές δεξιότητες παρατηρείται στο 15% των περιπτώσεων του παλινδρομητικού αυτισμού. Βέβαια δεν είναι δυνατό να καθοριστεί αν η παλινδρόμηση στον έναν τομέα είναι πρωτογενής ή δευτερογενώς παρατηρείται ως αποτέλεσμα της παλινδρόμησης που παρατηρείται στον άλλο τομέα.

Η παλινδρόμηση που παρατηρείται στην αυτιστική διαταραχή είναι μία διαδικασία αργή και λανθάνουσα, αν και το ένα τρίτο των περιπτώσεων αναφέρουν μία περισσότερο απότομη έναρξη η οποία γίνεται έκδηλη σε διάστημα ημερών ή συχνότερα εντός διαστήματος λίγων εβδομάδων. Η απότομη έναρξη της διαταραχής συσχετίζεται συχνότερα με έναν συγκεκριμένο εκλυτικό παράγοντα, όπως μία νόσο, ένα συναισθηματικό ή σωματικό τραύμα, ή σπασμούς.

Τα παιδιά που παλινδρομούν πιθανώς να αποτελούν μία ομοιογενή σχετικά υποομάδα μέσα στη μεγάλη και ετερογενή ομάδα του συνόλου των αυτιστικών παιδιών. Φαίνεται ότι έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως είναι η μεγαλύτερη μέση ηλικία εμφάνισης των αυτιστικών συμπτωμάτων, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η μικρότερη ηλικία διενέργειας του εμβολιασμού έναντι του ιού της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR), η παρουσία περισσότερων γαστρεντερικών διαταραχών (διάρροια, κοιλιακό άλγος, τυμπανισμός κοιλίας και τροφική δυσανεξία), η πτωχότερη πρόγνωση (παρά το γεγονός ότι κανείς θα ανέμενε το αντίθετο), η υπεροχή των θηλέων (αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες) και η μεγαλύτερη συσχέτιση με αυτοάνοσα νοσήματα στην οικογένεια (Richler et al 2006).

Η ακριβής αιτιοπαθογένεια του παλινδρομητικού αυτισμού παραμένει αδιευκρίνιστη, όπως και της αυτιστικής διαταραχής εν συνόλω. Η εύλογη σκέψη είναι

ότι καθώς τα παιδιά που παρουσιάζουν το λεγόμενο παλινδρομητικό αυτισμό εμφανίζουν διαφορετική έναρξη και πορεία-πρόγνωση της διαταραχής, θα σχετίζονται και με διαφορετικούς υποκείμενους αιτιολογικούς παράγοντες. Οι σύγχρονες μελέτες έχουν αποτύχει να αποκαλύψουν σημαντικές διαφορές στους παράγοντες κινδύνου των δύο αυτών υπο-ομάδων που θα μπορούσαν να τις διαφοροποιήσουν. Πιθανολογούνται πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως και στην αυτιστική διαταραχή γενικότερα, χωρίς ωστόσο να μπορεί να διευκρινιστεί γιατί ορισμένα αυτιστικά παιδιά παλινδρομούν και ορισμένα όχι και ποιο είναι εκείνο το κριτικό σημείο που παιδιά φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά εκτρέπονται προς την αυτιστική διαταραχή σε κάποια στιγμή της βρεφονηπιακής τους ζωής. Μία πιθανότητα είναι ότι η παλινδρόμηση αντανακλά το τελευταίο στάδιο μιας συγγενούς δυσλειτουργίας η οποία είναι παρούσα αλλά σε σιωπηρή και λανθάνουσα κατάσταση κατά την πρώιμη φάση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης του παιδιού. Αυτή η πιθανότητα υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι σημαντικό ποσοστό των παιδιών με παλινδρομητικό αυτισμό παρουσιάζουν ήπιας μορφής απόκλιση από το φυσιολογικό κατά τη νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη πριν από την εμφάνιση των αυτιστικών συμπτωμάτων. Επίσης, το γεγονός ότι η παλινδρόμηση αναδύεται στην ηλικία των 15 έως 30 μηνών ζωής αποδίδεται στο ότι αναπτύσσονται παθολογικά νευρωνικά δίκτυα να οποία παίζουν ανασταλτικό ρόλο στην εγκατάσταση των πολύπλοκων συστημάτων κοινωνικής και επικοινωνιακής συμπεριφοράς που είναι απαραίτητα σε αυτή τη φάση της νευροαναπτυξιακής εξέλιξης αλλά και διαταραχή στη διασύνδεση μεταξύ διαφόρων νευρωνικών δικτύων που λαμβάνει χώρα σε αυτή τη χρονική περίοδο. Το τελευταίο υποστηρίζεται και από την ανάπτυξη επιληπτικόμορφης δραστηριότητας που παρατηρείται συχνά στα παιδιά με παλινδρομητικό αυτισμό. Λοιμώξεις, εμβολιασμοί και διαταραχή της αυτοανοσορρύθμισης του οργανισμού, τέλος, εμπλέκονται στην αιτιολογία των αυτιστικών παιδιών που παλινδρομούν. Το σίγουρο είναι ότι η παθογένεση του φαινομένου, αν όντως υφίσταται, είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική.

Τα αυτιστικά παιδιά που παλινδρομούν μπορεί να βελτιωθούν στη συνέχεια ως ένα βαθμό και με τη διενέργεια των διαφόρων συμπεριφορικών παρεμβάσεων, ωστόσο έχουν σοβαρή γλωσσική μειονεξία (κυρίως στην εκφορά του λόγου αλλά και στην αντιληπτική τους ικανότητα ως προς αυτόν), ηχολαλία, νοητική υστέρηση, προβλήματα συμπεριφοράς και μειωμένες προσαρμοστικές ικανότητες σε σύγκριση με τα αυτιστικά παιδιά που δεν έχουν παλινδρομήσει. Δε γνωρίζουμε ακόμη σήμερα αν αυτές οι διαταραχές αποτελούν υπολειμματικές βλάβες της αυτιστικής διαταραχής ή συνυπάρχουσες με τον αυτισμό καταστάσεις ούτε αν τέτοιου είδους προβλήματα αποτελούν μέρος του κεντρικού πυρήνα των συμπτωμάτων στον αυτισμό. Τα αυτιστικά παιδιά που παλινδρομούν έχουν πτωχότερες κοινωνικές δεξιότητες αργότερα στην ενήλικη ζωή τους συγκρινόμενα με εκείνα που έχουν μεν αυτισμό αλλά δεν έχουν παλινδρομήσει. Αυτά τα ευρήματα αφορούν την πλειονότητα των σχετικών ερευνών, αν και υπάρχουν και μερικές μελέτες όπου δεν ανευρίσκονται τέτοιες διαφορές ή τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώνει τίποτα άλλο παρά την εκπληκτικά μεγάλη ετερογένεια που διέπει την αυτιστική διαταραχή ακόμη και στον τομέα της φυσικής πορείας και εξέλιξης της νόσου.

Έχουν παρατηρηθεί δύο σημαντικές διαφορές μεταξύ των αυτιστικών παιδιών και εκείνων που παρουσιάζουν παλινδρομητικό αυτισμό: τα παιδιά που κατατάσσονται στο μη-παλινδρομητικό αυτισμό έχει βρεθεί να παρουσιάζουν μακροκεφαλία (αυξημένη περίμετρο κεφαλής) και δυσμορφολογία, ενώ εκείνα που ανήκουν στην υπο-ομάδα του λεγόμενου παλινδρομητικού αυτισμού έχουν νορμοκεφαλία (φυσιολογική περίμετρο κεφαλής) και καθόλου δύσμορφα χαρακτηριστικά. Δεδομένου ότι τα δύσμορφα συγγενή χαρακτηριστικά αποτελούν δείκτη διαταραχής στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και ότι η μακροκεφαλία στον αυτισμό αναπτύσσεται μετά τη γέννηση, οι δύο παραπάνω παρατηρήσεις επισημαίνουν ότι τόσο η εμβρυϊκή όσο και η μεταγεννητική ανάπτυξη αυτών των δύο κατηγοριών παιδιών παρουσιάζει διαφορές.

Από την άλλη, έχει βρεθεί ότι οι γονείς παιδιών που παλινδρομούν είναι πιθανότερο να έχουν ήπιες διαταραχές ως προς τις γλωσσικές και κοινωνικές δεξιότητές τους (όπως μετριέται με τον ευρύτερο φαινότυπο του αυτισμού (BAP)), σε σύγκριση με τους γονείς παιδιών που έχουν παλινδρομήσει. Αυτό δείχνει ότι γενετικοί παράγοντες ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια και των δύο υπο-ομάδων αυτιστικών παιδιών και ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (προγεννητικοί και μεταγεννητικοί) είναι απίθανο να είναι η μοναδική αιτιολογία στον παλινδρομητικό αυτισμό.

Επίσης, τα αυτιστικά παιδιά που παλινδρομούν διαφέρουν από τα αυτιστικά που δεν έχουν παλινδρομήσει στο ότι έχουν υψηλότερο ποσοστό αυτοάνοσων διαταραχών στην οικογένεια (ειδικότερα αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα) (Molloy et al 2006).

Έτσι η παλινδρόμηση αποτελεί έναν πιθανό δείκτη για μία ομοιογενή υποομάδα αυτιστικών παιδιών (μέσα στη μεγάλη και ετερογενή ομάδα του αυτισμού) με δυναμικές ανοσολογικές συσχετίσεις.

Τελικός συνοπτικός ορισμός της αυτιστικής διαταραχής

Με βάση όλα τα παραπάνω, είναι φανερό ότι η μεγάλη ετερογένεια που διέπει την αυτιστική διαταραχή και το σύνολο των συμπτωμάτων της, καθιστά δύσκολο και τον ορισμό της τελικά, όπως και την ταξινόμησή της (Lord & Jones 2012). Παρά τα βιο-ιατρικά μοντέλα που έχουν κατά πολύ ρίξει φως στη γενετική, νευρολογική και βιολογική βάση του αυτισμού, το συμπεριφορικό μοντέλο εξακολουθεί να βρίσκεται στον πυρήνα της διάγνωσης και να καθορίζει την ταξινόμηση της διαταραχής. Το πιθανότερο είναι πως η κατηγοριοποίηση της αυτιστικής διαταραχής θα συνεχίζει να αλλάζει. Η πρόοδος της γενετικής και της νευροβιολογίας, όπως και ο ρόλος της στο συμπεριφορικό φαινότυπο της αυτιστικής διαταραχής, αναμφίβολα θα συνεχίζει να επηρεάζει την κατανόηση, ταξινόμηση, αξιολόγηση και τελικά τη θεραπεία του αυτισμού στο μέλλον.

Συνοπτικά μπορούμε να πούμε πως ο αυτισμός ορίζεται ως μια σοβαρή νευροαναπτυξιακή (δηλαδή συμβαίνει κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου στη βρεφονηπιακή ηλικία-ή και κατά την ενδομήτρια ζωή ακόμη) διαταραχή, που δεν αποτελεί ένα συγκεκριμένο νόσημα, αλλά ένα σύνδρομο χαρακτηριστικών προβλημάτων στη συμπεριφορά. Η διάγνωση του αυτισμού γίνεται συνήθως μεταξύ 18 και 30 μηνών, αν και προοπτικές μελέτες βρεφών σε κίνδυνο (μικρότερα αδέρφια αυτιστικών παιδιών) έχουν δείξει ότι ελλείμματα στην επικοινωνία, την κοινωνικοποίηση και το παιχνίδι είναι παρόντα από την ηλικία των 6-12 μηνών.

Συχνά αναγνωρίζεται κατηγορία αυτιστικών παιδιών που ονομάζεται «παλινδρομητική», κατά την οποία τα παιδιά εξελίσσονται φυσιολογικά μέχρι ορισμένη ηλικία και στη συνέχεια χάνουν δεξιότητες τις οποίες είχαν κατακτήσει (παλινδρομούν, οπισθοδρομούν) ή παρουσιάζουν αναστολή στην περαιτέρω ψυχοκινητική τους εξέλιξη.

Επιδημιολογία του αυτισμού

Επίπτωση του αυτισμού

Ο αυτισμός έχει αυξηθεί σημαντικά από την πρώτη επιδημιολογική μελέτη στη δεκαετία του 1960 όπου η επίπτωσή του αναφέρονταν σε ποσοστό 4,1 περιπτώσεις ανά 10.000 (1:2200) άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο (Lotter 1966).

Η αύξηση αυτή, η οποία έχει πάρει διαστάσεις «επιδημικής έξαρσης», αποτελεί αντικείμενο συζήτησης, κατά πόσον πρόκειται για αληθινή αύξηση και όχι για πλασματική, αποδιδόμενη στην διεύρυνση των διαγνωστικών κριτηρίων (Fisch 2012). Βεβαίως, η αυξημένη επίπτωση του αυτισμού συνεχίζει να εμφανίζεται τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ειδικά στα άτομα χωρίς νοητική υστέρηση, παρά τη συνεχιζόμενη εφαρμογή των ίδιων DSM-IV κριτηρίων (Keyes et al 2012).

Από την άλλη, η βελτιωμένη μεθοδολογία αναγνώρισης και η ευαισθητοποίηση γονέων και ιατρών, με αποτέλεσμα την αναγνώριση έγκαιρα όλο και περισσότερων ήπιων περιπτώσεων σίγουρα συμβάλουν στη διαπιστωμένη αυξημένη επίπτωση. Παρά ταύτα όμως, καμία μελέτη δεν έχει αμφισβητήσει την πραγματικά ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα της διαταραχής, η οποία δεν μπορεί να είναι αποτέλεσμα μόνο της αυξημένης διαγνωστικής και ταξινομητικής ικανότητας (Elsabbagh et al 2012; Fombonne, Quirke & Hagen 2011).

Σήμερα, η μέση παγκόσμια επίπτωση του αυτισμού είναι 0,62-0,7%, αν και υπάρχουν εκτιμήσεις από πρόσφατες υψηλού επιπέδου μελέτες στις οποίες το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 1-2% (Baxter et al 2015; Elsabbagh et al 2012; Fombonne, Quirke & Hagen 2011).

Ειδικότερα, σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νόσων των ΗΠΑ (CDC) η επίπτωση των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού στον πληθυσμό των ΗΠΑ ήταν περίπου 13,4 περιπτώσεις ανά 1000 παιδιά ηλικίας 4 ετών το 2010, 15,3 περιπτώσεις αντίστοιχα το 2012 και 16,8 περιπτώσεις (1:59 παιδιά) ανά 1000 παιδιά ηλικίας 8 ετών το 2014 (Baio et al 2018; Christensen et al 2019). Μελέτη από τη Νότια Κορέα αναφέρει ακόμη υψηλότερα ποσοστά και συγκεκριμένα συνολική επίπτωση του αυτισμού 2,64%, με επίπτωση 3,74% στα άρρενα και 1,47% στα θήλεα άτομα ειδικότερα (Kim et al 2011). Τα ποσοστά του αυτισμού στην Ασία ποικίλουν, από περίπου 1% στην Κίνα (Sun et al 2013) έως περίπου 1,81% στην Ιαπωνία (Kawamura, Takahashi & Ishii 2008). Στην Ευρώπη η συνολική επίπτωση του αυτισμού είναι περίπου 1% του παιδικού πληθυσμού (Baron-Cohen et al 2009; Idring et al 2012; Russell et al 2013; Saemundsen 2013). Για δε την Ελλάδα δεν υπάρχουν επίσημα καταγραφικά δεδομένα, ωστόσο είναι πιθανό ότι ακολουθεί την ευρωπαϊκή κατανομή των περιστατικών.

Παρόμοιο είναι το ποσοστό της επίπτωσης του αυτισμού αποκλειστικά στον ενήλικο πληθυσμό (Brugha et al 2016). Περίπου το 45% των αυτιστικών ατόμων έχουν νοητική υστέρηση (Fombonne, Quirke & Hagen 2011), ενώ το 32% παρουσιάζουν παλινδρομητικού τύπου αυτισμό (δηλαδή απώλεια των προηγουμένως κατακτηθέντων δεξιοτήτων, μέση ηλικία εμφάνισης του παλινδρομητικού αυτισμού 1,78 έτη ζωής) (Barger, Campbell & McDonough 2013).

Οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει υπεροχή, κατά 2-4 φορές, των αρρένων έναντι των θήλεων ατόμων, ανεξάρτητα από την παρουσία νοητικής υστέρησης (Baron-Cohen et al 2011). Ενδεχομένως τα θήλεα άτομα με αυτισμό να υπο-διαγιγνώσκονται, καθώς εμπειρικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι υψηλής λειτουργικότητας θήλεα αυτιστικά άτομα διαγιγνώσκονται αργότερα σχετικά με τα άρρενα (Begeer et al 2013). Παρόλα αυτά, η υπεροχή των αρρένων στον αυτισμό είναι σταθερό επιδημιολογικό εύρημα και πιθανώς να σχετίζεται με την ύπαρξη προστατευτικών (γενετικών ή/και περιβαλλοντικών) παραγόντων που έχει το θήλυ φύλο έναντι του άρρενος ή, αντίστοιχα, με επιβαρυντικούς παράγοντες του άρρενος φύλου (γενετικούς, ενδοκρινικούς, επιγενετικούς, περιβαλλοντικούς), ενώ από την άλλη, τα θήλεα αυτιστικά άτομα έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Επίσης, είναι πιθανό ότι τα αγόρια έχουν χαμηλότερο «κατώφλι» εγκεφαλικής δυσλειτουργίας από ότι τα κορίτσια και ότι στα κορίτσια για να εμφανιστεί ο αυτισμός απαιτείται μεγαλύτερη εγκεφαλική δυσλειτουργία και ισχυρότερη γενετική επιβάρυνση. Σύμφωνα με κάποια δεδομένα όταν ένα κορίτσι εμφανίζει αυτισμό πιθανότατα θα έχει περισσότερο σοβαρή γνωστική διαταραχή ή θα συνυπάρχει άλλοτε άλλου βαθμού νοητική υστέρηση (Robinson et al 2013; Werling & Geschwind 2013).

Παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί παράγοντες

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ποικίλους παράγοντες κινδύνου, αλλά κανένας από αυτούς δεν αποτελεί ικανή ή/και αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση της αυτιστικής διαταραχής (Emberti et al 2019; Kim et al 2019; Modabbernia et al 2017). Η αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος σαφέστατα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, όμως πρόκειται για πολύπλοκες συσχετίσεις, η κατανόηση των οποίων δεν έχει ολοκληρωθεί (Chaste & Leboyer 2012).

Η προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία του πατέρα (Nybo Andersen & Urhoj 2017; Hultman et al 2011), της μητέρας (Sandin et al 2012) ή και των δύο (Wu et al 2017; Lambi et al 2013) είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας, αν και η υποκείμενη βιοπαθολογία δεν είναι ξεκάθαρη (πιθανολογούνται μεταλλάξεις του «γηρασμένου» γενετικού υλικού, ειδικά για την περίπτωση του πατέρα). Ορισμένοι μελετητές αναφέρουν, επίσης, ότι άτομα που δημιουργούν οικογένεια και αποκτούν παιδιά σε πιο προχωρημένη ηλικία ανήκουν στο λεγόμενο «ευρύτερο αυτιστικό φαινότυπο», δηλαδή έχουν αυτιστικόμορφα στοιχεία, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα να αποκτήσουν αυτιστικό παιδί (βεβαίως αυτή η άποψη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης) (Brainstorm Consortium et al 2018, Billeci et al 2016). Επίσης, η αρκετά νεαρή ηλικία των γονέων (<20 ετών) έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση αυτισμού, αλλά και η μεγάλη διαφορά ηλικία των γονέων επίσης (Sandin 2016).

Επιπρόσθετα, η επίπτωση του αυτισμού αναφέρεται ότι είναι διπλάσια σε περιοχές όπου κυριαρχούν επαγγέλματα που έχουν σχέση με την τεχνολογία και την πληροφορική (Roelfselma et al 2012; Wen & Wen 2014). Οι γονείς των αυτιστικών παιδιών θεωρείται πιθανό να κλίση προς τέτοιες παρά σε άλλες εργασίες (αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη περιβαλλοντικών παραγόντων σε αυτές τις περιοχές, π.χ τοξινών, που μπορεί να συμβάλουν σε αυτή την κατεύθυνση).

Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης (Gardener et al 2009; Gardener et al 2011) όπως και έκθεση σε χημικούς παράγοντες (Christensen et al 2013; Fujiwara et al 2016; Kern et al 2016; Lee, Cho & Kim 2019; Rai et al 2017; Strunecka & Strunecky 2019; Costa, Chang & Cole 2017; Volk et al 2013;) έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της αυτιστικής διαταραχής.

Το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) παρότι έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτισμού και διαταραχών του εντέρου σε παιδιά μετά τη διενέργειά του, σύμφωνα με ορισμένες κλινικές μελέτες, δεν υπάρχει απόδειξη ότι τα ευρήματα αυτά είναι ορθά (Madsen et al 2002; DeStefano et al 2019). Το ίδιο ισχύει και τα εμβόλια που περιέχουν θειομερσάλη (Parker et al 2004) και την πρακτική των πολλαπλών εμβολιασμών κατά τη βρεφική και νηπιακή ηλικία (DeStefano, Price & Weintraub 2013;). Ωστόσο, στον αντίποδα συνεχίζεται έντονα ο προβληματισμός για την ακριβή επίδραση των εμβολιασμών της βρεφικής και παιδικής ηλικίας στην επίπτωση του αυτισμού σήμερα (Mawson & Croft 2019).

Αντιστρόφως, τα συμπληρώματα φυλλικού οξέος πριν από τη σύλληψη και κατά τους πρώτους μήνες της κύησης θεωρείται ότι ασκούν προστατευτικό ρόλο (Suren et al 2013). Ωστόσο, σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να τονισθεί ότι όπως η έλλειψη φυλλικού οξέος συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αυτισμού, έτσι και η αυξημένη χορήγησή του έχει ενοχοποιηθεί για τον αυτισμό τις τελευταίες δεκαετίες (Wiens & DeSoto 2017). Πιθανώς η αυξημένη χορήγηση φυλλικού οξέος στις έγκυες γυναίκες επιτρέπει την επιβίωση όλο και περισσότερων νεογνών με γενετικό πολυμορφισμό που δεν μπορεί να διατηρήσει φυσιολογικά επίπεδα φυλλικού οξέος, το οποίο με τη σειρά του καταλήγει στην αύξηση παιδιών με μειονεκτική μεθυλίωση και συνεπόμενα ανώμαλη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη, η οποία καταλήγει σε αυτισμό. Μεταλλάξεις του γονιδίου που συσχετίζεται με ένζυμο το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό φυλλικού οξέος, η 5-μεθυλεν-τετραϋδροφυλλική ρεδοουκτάση (MTHFR), ανευρίσκονται σε σημαντικό βαθμό σε παιδιά με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (Rogers 2008).

Επίσης, η ορθολογική διατροφή της μητέρας προ της σύλληψης, κατά την κύηση και μεταγεννητικά (διατροφή πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, βιταμίνη D, σίδηρο, αλλά και η χορήγηση συμπληρωμάτων αυτών των συστατικών, όπως και μελατονίνης) και ο μητρικός θηλασμός μετέπειτα του παιδιού γεννιέται, θεωρούνται προστατευτικοί παράγοντες στην εμφάνιση του αυτισμού. (Emberti et al 2019).

Ειδικά για τη βιταμίνη D, η αύξηση του αυτισμού τα τελευταία χρόνια συμπίπτει με την αυξανόμενη ιατρική οδηγία αποφυγής της έκθεσης στον ήλιο, οδηγία που οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D και θεωρητικά μειωμένα επίπεδα ενεργού βιταμίνης D (καλσιτριόλης) στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D κατά την κύηση προκαλεί διαταραχές στη ρύθμιση ποικίλων πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και

οδηγεί στο αυξημένο μέγεθος εγκεφάλου των πειραματοζώων, με μεγάλες κοιλίες εγκεφάλου, ανωμαλίες που είναι παρόμοιες με εκείνες που ανευρίσκονται στα αυτιστικά παιδιά. Παιδιά με σύνδρομο Williams, που έχουν σημαντικά υψηλά επίπεδα καλσιτριόλης στην πρώιμη βρεφική ηλικία, συνήθως έχουν φαινότυπο που είναι αντίθετος από εκείνον που απαντά στον αυτισμό. Παιδιά με ραχίτιδα οφειλόμενη σε έλλειψη βιταμίνης D έχουν αρκετούς αυτιστικούς δείκτες, οι οποίοι ξεκάθαρα εξαφανίζονται με θεραπεία με υψηλές δόσεις βιταμίνης D. Τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη έχουν πολύ διαφορετική επίδραση στο μεταβολισμό της καλσιτριόλης, διαφορά που μπορεί να εξηγεί την υπεροχή των αρρένων έναντι των θηλέων στην αυτιστική διαταραχή. Η καλσιτριόλη ρυθμίζει προς τα κάτω την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών στον εγκέφαλο, κυτταροκινών που σχετίζονται με τον αυτισμό. Η κατανάλωση ψαριών που περιέχουν βιταμίνη D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ελαττώνει τα αυτιστικά συμπτώματα του παιδιού που θα γεννηθεί. Ο αυτισμός είναι περισσότερο συνήθης σε περιοχές με διαταραγμένη UVB διείσδυση, όπως είναι οι πολικές περιοχές, οι αστικές περιοχές, οι περιοχές με υψηλή μόλυνση της ατμόσφαιρας και περιοχές με υψηλή βροχο/χιονόπτωση. Ο αυτισμός είναι περισσότερο συχνός σε άτομα με σκούρο δέρμα και η σοβαρή έλλειψη βιταμίνης D απαντά συχνότερα σε μητέρες με σκουρόχρωμο δέρμα. Μελέτες που έχουν γίνει έχουν δείξει ότι οι μητέρες αυτιστικών με καταγωγή τη Σομαλία είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D συγκρινόμενες με τις μητέρες σουηδικής καταγωγής.

Διάγνωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού

Πρώιμα σημεία αυτισμού & ανιχνευτικές δοκιμασίες

Η πρώιμη ανίχνευση των αυτιστικών χαρακτηριστικών είναι πολύ σημαντική, καθώς οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση της Διαταραχής του Φάσματος του Αυτισμού, που με τη σειρά της οδηγεί στη στοχευμένη έγκαιρη παρέμβαση, η οποία μερικές φορές μπορεί να είναι τόσο ενθαρρυντική όσο η πρόληψη ή ο περιορισμός της εμφάνισης των συμπτωμάτων του αυτισμού. Παλιότερα, τα παιδιά με αυτισμό ανιχνεύονταν όταν ήταν 3-4 ετών ή ακόμη μεγαλύτερα, όμως σήμερα όλο και περισσότερα παιδιά ανιχνεύονται στην πρώτη νηπιακή ηλικία, καθώς όλο και πιο έγκαιρα διαπιστώνονται σε αυτά στοιχεία μη τυπικής νευροαναπτυξιακής εξέλιξης, που θέτουν την υποψία της διάγνωσης. Βεβαίως, αυτιστικά άτομα υψηλής λειτουργικότητας, ειδικά κορίτσια, διαγιγνώσκονται σε αρκετά μεγάλη ηλικία (Begeer et al 2013).

Πρώιμες διαγνωστικές ενδείξεις για τη Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού είναι ελλείμματα ή καθυστέρηση στην επίτευξη:

- της συντονισμένης προσοχής (joint attention) – η συντονισμένη προσοχή είναι πολύ σημαντικός μηχανισμός, καθώς το παιδί μπορεί να εστιάσει σε μη λεκτικές πληροφορίες, όπως χειρονομίες και να διακρίνει έτσι την πρόθεση των άλλων, να μετατοπίζει την προσοχή του μεταξύ αντικειμένων, γεγονότων και άλλων ατόμων και να μοιράζεται το ενδιαφέρον του για κάτι.
- του συμβολικού παιχνιδιού, της μίμησης και της χρήσης των υπονοούμενων

- της ανταποδοτικής συναισθηματικής συμπεριφοράς (χαμόγελο, βλεμματική επαφή, δεν ενδιαφέρεται όταν ο γονέας του δείχνει κάτι λέγοντας «κοίταξέ το...»)
- της ανταπόκρισης στο κάλεσμα του ονόματός τους
- λεκτικής και μη λεκτικής επικοινωνίας (δεν προσπαθεί να επικοινωνήσει ούτε με ήχους – συλλαβές ή λέξεις – ούτε με νοήματα, δε χρησιμοποιεί το δείκτη του χεριού του για να δείξει ή να ζητήσει κάτι).

Επίσης, η ύπαρξη άλλοτε άλλου βαθμού κινητικής καθυστέρησης (συνήθως τα παιδιά αυτά δυσκολεύονται στο συντονισμό των κινήσεων, αργοπορούν να γυρίσουν, να αρκουδίσουν, να καθίσουν ή/και παρουσιάζουν ασυντόνιστες κινήσεις), η παρουσία ασυνήθιστων επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, άτυπη οπτικοκινητική εξερεύνηση, η οπτική ακαμψία και προσκόλληση (δυσκολία στην αποδέσμευση της οπτικής προσοχής, δυσκολία να κοιτάζουν κάτι άλλο, δηλαδή να μεταφέρουν το βλέμμα τους σε κάτι άλλο από αυτό που έχουν εστιάσει), η ακραία συμπεριφορά, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από απάθεια έως έντονο ξέσπασμα θυμού (Elsabbagh & Johnson 2010; Zwaigenbaum et al 2009).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σημεία αυτισμού δεν είναι κατά κανόνα παρόντα στη γέννηση, αλλά αναδύονται σιγά-σιγά μέσα από μία πορεία νευροαναπτυξιακής εξέλιξης του βρέφους, η οποία χαρακτηρίζεται μειονεκτική, μη τυπική ή καθυστερημένη. Τέτοια σημεία είναι δυνατόν να διαφαίνονται από την ηλικία των 6-12 μηνών (Ozonoff et al 2010). Έτσι, η πτωχή ανταπόκριση στις κοινωνικές σκηνές ή τα ανθρώπινα πρόσωπα στην ηλικία των 6 μηνών (Chawarska Macari & Shic 2013), η μειωμένη αμοιβαία αλληλεπίδραση βρέφους-γονέα (συμπεριλαμβανομένης της αποδοχής του γονέα, του μοιράσματος του ενδιαφέροντος για κάτι, του παιχνιδιού από κοινού με το γονέα ή το φροντιστή) στην ηλικία των 12 μηνών (Wan et al 2013) και η μειωμένη ευελιξία στον έλεγχο οπτικής προσοχής και προσανατολισμού στις ηλικίες των 7 μηνών και των 14 μηνών (Elsabbagh et al 2013), αποτελούν επιβεβαιωμένα παραδείγματα δυνητικών προγνωστικών δεικτών για διάγνωση αυτισμού στο μέλλον.

Η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία συστήνει να εφαρμόζεται σε επίπεδο ρουτίνας δοκιμασία ανίχνευσης διαταραχών αυτιστικού φάσματος στην ηλικία των 18 και 24 μηνών από τον παιδίατρο, ενώ παράλληλα οι γονείς καλούνται να συμπληρώσουν ειδικό ερωτηματολόγιο που βοηθά στην αναγνώριση, εκτίμηση και αντιμετώπιση των διαταραχών αυτών. Ο παιδίατρος πρέπει να ακούει με προσοχή τους γονείς και να λαμβάνει σοβαρά υπόψη τις ανησυχίες τους. Είναι σημαντικό, τα θετικά αποτελέσματα να αξιολογούνται με προσοχή από έμπειρη ομάδα ειδικών διαφόρων ειδικοτήτων, για τον αποκλεισμό των ψευδών-θετικών περιπτώσεων που προκύπτουν από την εφαρμογή των ανιχνευτικών δοκιμασιών. Αυτό σημαίνει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις θα χρειαστεί παραπομπή του παιδιού σε εξειδικευμένο κέντρο αξιολόγησης (Charman & Gotham 2013; Johnson & Myers 2007).

Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ανιχνευτική δοκιμασία είναι η Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) (Allison et al 2008, Baron-Cohen et al 2000). Πρόκειται για απλό ερωτηματολόγιο που συμπληρώνουν οι γονείς και περιλαμβάνει 23 ερωτήσεις (ναι/όχι). Συμπληρώνεται μεταξύ 18-24 μηνών και έχει

ευαισθησία και ειδικότητα 0.95-0.99. Χαρακτηριστικές ερωτήσεις που περιλαμβάνει είναι:

- Χρησιμοποιεί το δείκτη του για να δείξει αντικείμενα;
- Χαμογελά ανταποκρινόμενο σε χαμόγελο;
- Του αρέσει να παίζει «κου-κου-τσά»;
- Φέρνει αντικείμενα για να σας δείξει κάτι;
- Ανταποκρίνεται στο κάλεσμα του ονόματός του;
- Αν δείξετε ένα παιχνίδι στην άλλη άκρη του δωματίου, θα το κοιτάξει;
- Κάνει ασυνήθιστες κινήσεις των δακτύλων κοντά στο πρόσωπό του;

Η εξειδικευμένη δοκιμασία Autism Diagnostic Observation Schedule-ADOS είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί από κατάλληλα εκπαιδευμένους ειδικούς (Lord et al 2000). Η χρήση σταθμισμένων δοκιμασιών αξιολόγησης χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και εμπειρία. Έχει βρεθεί ότι σε κάποιες περιπτώσεις η γνώμη ενός έμπειρου κλινικού ιατρού δυνατόν να είναι πιο ακριβής από τις δοκιμασίες.

Μελέτες που έχουν γίνει στα μετέπειτα αδέρφια αυτιστικών παιδιών έχουν δείξει ότι είναι πολύ χρήσιμη σε αυτή την ομάδα ατόμων υψηλού ρίσκου η πρόωπη ανίχνευση συμπεριφορικών και νευρολογικών προγνωστικών σημείων για επακόλουθη διάγνωση αυτισμού και άρα για έγκαιρη και αποτελεσματικότερη παρέμβαση. Επίσης, ακόμη και αν δεν τεθεί η διάγνωση του αυτισμού σε αυτά τα υψηλού ρίσκου άτομα στην ηλικία των 3 ετών, είναι χρήσιμο να παρακολουθούνται και σε μεγαλύτερες ηλικίες ώστε να υπάρξει έγκαιρη παρέμβαση αν παραστεί ανάγκη.

Τέλος, η αρχιτεκτονική της λευκής ουσίας του εγκεφάλου στην ηλικία των 6-24 μηνών μπορεί να προβλέψει τη διάγνωση του αυτισμού στην ηλικία των 24 μηνών (Wolff et al 2012), ενώ η ανταπόκριση της εγκεφαλικής δραστηριότητας (όπως αυτή καταγράφεται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά) όταν τα βρέφη ηλικίας 6-10 μηνών αντικρύζουν πρόσωπα, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη διάγνωση του αυτισμού στην ηλικία των 36 μηνών (Elsabbagh et al 2012).

Κλινική αξιολόγηση

Η διαγνωστική προσέγγιση ενός πιθανολογούμενου περιστατικού αυτισμού πρέπει να είναι διεπιστημονική και λεπτομερής και να περιλαμβάνει συνέντευξη με το γονέα/φροντιστή του ατόμου, διαδραστική συνεδρία με το συγκεκριμένο άτομο αλλά και με τη δυάδα γονείς-παιδί (ιδανικά οι πληροφορίες αυτές θα ήταν χρήσιμο να συλλέγονται με τη χρήση ειδικών προτυπωμένων διαγνωστικών εργαλείων), συλλογή πληροφοριών από τα διάφορα περιβάλλοντα με τα οποία το άτομο έρχεται σε επαφή (σχολικό περιβάλλον, εργασιακό περιβάλλον, αν τέτοιο υφίσταται), διενέργεια γνωστικών δοκιμασιών και δοκιμασιών αξιολόγησης της γλωσσικής ικανότητας & μη λεκτικής επικοινωνίας και βεβαίως κλινική εξέταση, με έμφαση στο να μη διαφύγουν καταστάσεις που σχετίζονται με τη συννοσηρότητα που παρατηρείται σε υψηλό ποσοστό στην αυτιστική διαταραχή, όπως έχει ήδη αναφερθεί.

Η λήψη του ιατρικού ιστορικού από το γονέα/φροντιστή πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την κύηση, τον τοκετό, την κατάκτηση των αναπτυξιακών δεξιοτήτων, το ατομικό αναμνηστικό νόσων, το οικογενειακό ιατρικό και ψυχιατρικό ιστορικό. Έμφαση πρέπει να δοθεί στην αναζήτηση πληροφοριών σχετικά με την

ανάπτυξη δεξιοτήτων κοινωνικής και συναισθηματικής επικοινωνίας και λεκτικής έκφρασης, τις γνωστικές, κινητικές και ικανότητες αυτοεξυπηρέτησης, το αισθητηριακό προφίλ και την παρουσία ή μη ασυνήθιστων συμπεριφορών ή/και ενδιαφερόντων.

Η κλινική εξέταση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεν αποκαλύπτει σημαντικά παθολογικά ευρήματα, πλην των διαταραχών συμπεριφοράς. Ωστόσο, θα πρέπει να είναι λεπτομερής, ιδίως εκείνη του νευρικού συστήματος, για τυχόν αποκάλυψη παθολογικών ευρημάτων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη διεύρυνση του εργαστηριακού ελέγχου: η μέτρηση της περιμέτρου κεφαλής, η ύπαρξη ιδιότυπων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών και η παρουσία μυϊκής υποτονίας ή δερματικών βλαβών, είναι μερικά από αυτά. Έτσι, μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια γενετικού ελέγχου (χρωμοσωμική ανάλυση), ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (αν τίθεται υποψία σπασμών) ή έλεγχος μεταβολικών νοσημάτων.

Ειδικότερα για την περίμετρο κεφαλής, παρατηρείται μια επιτάχυνση στο ρυθμό αύξησης της περιμέτρου κεφαλής τους πρώτους μήνες ζωής στα παιδιά με αυτισμό (Bolton et al 2001; Fombonne et al 1999). Αυτή η επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης παρατηρείται από τον πρώτο μήνα ζωής και στην ηλικία του ενός έτους η περίμετρος κεφαλής τους είναι κανόνα στα ανώτερα όρια. Εκτός από την περίμετρο κεφαλής τα παιδιά με αυτισμό έχουν συνήθως αυξημένο μήκος και βάρος σώματος. Η υπόθεση ότι στον εγκέφαλο των παιδιών με αυτισμό, κατά την πρώιμη βρεφική ζωή, διαταράσσεται η δυναμική του σχηματισμού συνάψεων αλλά και του «κλαδέματος» νευρώνων, θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγήσει τη μακροκεφαλία. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση μορίων που είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση των νευρικών κυττάρων μεταξύ τους (NCAMs) και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη συναπτογένεση κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Μακροκεφαλία στον αυτισμό

Μακροκεφαλία παρατηρείται στην ηλικία των 2-3 ετών στο περίπου 20% των παιδιών με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, ενώ εκτιμάται πως το συνολικό μέγεθος του εγκεφάλου στο αυτιστικό άτομο είναι αυξημένο κατά 2-10%, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί αν αυτό αφορά γενικευμένη αύξηση στο μέγεθος του εγκεφάλου, ή σχετίζεται με ορισμένες περιοχές αυτού (Bailey et al 1993; Harden et al 2001). Πιο πρόσφατη μελέτη (Sacco, Gabriele & Persico 2015) αναφέρει ότι μακροκεφαλία απαντά στο περίπου 16% των αυτιστικών παιδιών και αυξημένο μέγεθος εγκεφάλου, όπως αυτό διαπιστώνεται νευροαπεικονιστικά, στο 9% αυτών, καθιστώντας αυτά τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά ειδικό ενδοφαινότυπο της αυτιστικής διαταραχής (Kotsopoulos 2015). Επίσης, ορισμένες μελέτες καθιστούν τη μακροκεφαλία στη βρεφική ηλικία πρώιμο παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα ανάπτυξη αυτιστικής διαταραχής (Courchesne et al 2003; Dawson et al 2007; Gray et al 2008). Συστηματικές παρατηρήσεις των Courchesne et al. σε 48 αυτιστικά παιδιά από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 5 ετών έδειξαν ότι η περίμετρος της κεφαλής, ενώ κατά τη γέννηση ήταν μικρότερη (25^ο τεταρτημόριο) σε σχέση με υγιή νεογέννητα, άρχισε να παρουσιάζει επιταχυνόμενη αύξηση μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} μήνα και μέχρι το 14^ο μήνα αυξήθηκε κατά μέσο όρο από το 25^ο στο 84^ο εκατοστημόριο (Courchesne 2004). Αξίζει να αναφερθεί ότι στα παιδιά με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό δεν παρατηρήθηκε παρόμοια εξελικτική πορεία. Η αρχική επιτάχυνση στην ανάπτυξη του

όγκου της κεφαλής επιβραδύνθηκε μετά το 14^ο μήνα και μετά το 4^ο έτος δεν υπήρχε πλέον διακριτή διαφορά στο μέγεθος της κεφαλής του αυτιστικού παιδιού σε σχέση με άλλα παιδιά της ίδιας ηλικίας. Συμπεραίνεται, επομένως, ότι ο αυξημένος όγκος της κεφαλής δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού μετά το 4^ο έτος της ηλικίας. Η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου στο ανωτέρω δείγμα παιδιών, με εκτίμηση που έγινε με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οφειλόταν πρωτίστως σε αύξηση της λευκής ουσίας. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αύξηση της λευκής ουσίας στην παρεγκεφαλίδα (39%) και στα ημισφαίρια (18%), ενώ μικρότερη αύξηση διαπιστώθηκε στον όγκο της φαιάς ουσίας στα ημισφαίρια (12%) (Mraz et al 2007). Γενικότερα, η πρώιμη αύξηση του όγκου του εγκεφάλου εικάζεται ότι οφείλεται σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των νευρώνων. Η έναρξη της εκτροπής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του αυτιστικού παιδιού πιθανόν αρχίζει πριν από την 28^η-30^η εβδομάδα, κατά το εμβρυϊκό στάδιο της ανάπτυξης, όπως έχουν δείξει παρατηρήσεις επί των νευρώνων Purkinje της παρεγκεφαλίδας. Οι νευρώνες Purkinje παρουσιάζουν χαρακτηριστική μείωση του αριθμού τους στον εγκέφαλο του αυτιστικού ατόμου, η οποία φαίνεται ότι συμβαίνει πριν από την 28^η-30^η εβδομάδα της κύησης (Webb et al 2007).

Σε άλλες μελέτες εκτός από την αυξημένη περίμετρο κεφαλής τα παιδιά αυτά παρουσίαζαν και σημαντικά μεγαλύτερο βάρος και μήκος σώματος, με έναρξη της αύξησης από τον 1^ο-2^ο μήνα ζωής (Dissanayake et al 2006) και θεωρήθηκε ότι η αυξημένη περίμετρος κεφαλής αντανακλούσε το γενικότερο πρότυπο αύξησης που διέπει τον οργανισμό στον αυτισμό (Fukumoto et al 2008; Elder et al 2008; Torrey et al 2004). Η μικρότερη περίμετρος κεφαλής από τη γέννηση έως τις 2 εβδομάδες και μεγαλύτερη περίμετρος κεφαλής στους 15-25 μήνες ζωής σχετίζονταν με περισσότερα συμπτώματα, και μάλιστα με σοβαρότερες διαταραχές του ελλείμματος στην κοινωνική αμοιβαιότητα (Dawson et al 2006).

Η παρουσία αυξημένου μεγέθους εγκεφάλου, όπως φαίνεται σε νευροαπεικονιστικές μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF (Kato-Semba et al 2007), αλλά και τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα των αυτιστικών της πρόδρομης για την έκκριση του β-αμυλοειδούς, υποδηλώνουν μια αναβολική κατάσταση που επικρατεί στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού-ενώ κάτι τέτοιο δεν απαντά ούτε στη σχιζοφρένεια ούτε στη νόσο Alzheimer. Συγκεκριμένα μελέτη έχει δείξει ότι παιδιά με σοβαρή αυτιστική διαταραχή παρουσίαζαν δύο φορές υψηλότερα επίπεδα της πρόδρομης εκκριτικής πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς σε σύγκριση με μάρτυρες χωρίς αυτισμό και τέσσερις φορές υψηλότερα επίπεδα της ίδιας πρωτεΐνης σε σχέση με παιδιά που είχαν ήπια αυτιστική διαταραχή, όπως και χαμηλότερα επίπεδα αμυλοειδούς β-40 σε σύγκριση με μάρτυρες.

Γενετική και αυτισμός

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος είναι διαταραχές με σημαντική κληρονομική επιβάρυνση που συνολικά εκτιμάται σε ποσοστό >90%, σύμφωνα με το Rutter (Rutter 1997). Οι παρατηρήσεις που αφορούν στη γενετική επιβάρυνση οδηγούν στην υπόθεση της εμπλοκής περισσότερων του ενός γονιδίων που δρουν συνεργικά και γενικότερα όλο και περισσότερο η γενετική

αρχιτεκτονική του αυτισμού αποδεικνύεται πολύπλοκη και ετερογενής, όπως προκύπτει από τις ενδεδειγμένες μελέτες της κυτταρογενετικής και της μελέτης ολόκληρης της χρωμοσωμικής αλληλουχίας (Freitag 2007; Schaefer & Mendelsohn 2008; Geschwind 2011; Murdoch & State 2013).

Με τον αυτισμό σχετίζονται σπάνιες μεταλλάξεις που εμφανίζονται με τη μορφή γενετικών συνδρόμων τα οποία ακολουθούν τους νόμους του Mendel και αποτελούν τις περιπτώσεις του λεγόμενου «συνδρομικού» αυτισμού (5% του συνόλου των αυτιστικών ατόμων). Επίσης, απαντούν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (περίπου 5%), σπάνιες – μη συνδρομικού τύπου – μεταλλάξεις (5-10%) και, τέλος, νέες μεταλλάξεις (μικρο-ελλείμματα, μικρο-διπλασιασμοί, κυρίως πατρικής προέλευσης), οι οποίες είναι υπεύθυνες για τις περιπτώσεις αυτισμού όπου μόνο ένα άτομο στην οικογένεια παρουσιάζει τη διαταραχή (Kong et al 2012).

Συγγενείς αυτιστικών παιδιών οι οποίοι ταξινομούνται ως φυσιολογικά (μη αυτιστικά) άτομα έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν ήπιες διαταραχές στις κοινωνικές και γλωσσικές δεξιότητές τους σε ποσοστό 12-50%. Αυτό αναπαριστά τη γενετική προδιάθεση του αυτισμού και αποδεικνύει ότι ο αυτισμός δεν είναι αποτέλεσμα της επίδρασης μόνο περιβαλλοντικών παραγόντων. Αυτά τα άτομα ανήκουν στο λεγόμενο «ευρύτερο φαινότυπο του αυτισμού» (broader autism phenotype (BAP)) (Sucksmith, Roth & Hoekstra 2011; Losh et al 2008) και η παρουσία τους υποδηλώνει ότι το ή τα γονίδια και οι γενετικοί πολυμορφισμοί που πιθανώς σχετίζονται με τον αυτισμό ενδέχεται να παρουσιάζουν μειωμένη εκφραστικότητα, πλην της ποικίλης ετερογένειας και διεισδυτικότητας. Μάλιστα ορισμένοι προτείνουν ότι η αυτιστική διαταραχή αποτελεί εκδήλωση αυτής της υποκείμενης ευρύτερης γενετικής προδιάθεσης για αυτισμό (BAP), η οποία κληρονομείται σε υψηλότερο βαθμό σε σύγκριση με τον ίδιο τον αυτισμό. Χαρακτηριστικά του «ευρύτερου αυτιστικού φαινότυπου» έχουν παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό (7,5%) γονέων και αδελφών, όπως έδειξε μελέτη 3095 συγγενών αυτιστικών ατόμων.

Μελέτες μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων έδειξαν ότι η πιθανότητα να πάσχει το άλλο δίδυμο από αυτισμό ήταν μεγαλύτερη από 80% (Ronald & Hoekstra 2011) (κατά άλλους έως 90-96%), ενώ το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 10% για τους διζυγωτικούς διδύμους και η πιθανότητα εμφάνισης δεύτερου αυτιστικού παιδιού στην οικογένεια, όταν υπάρχει πάσχων αδερφός, είναι 6-8%. Από την άλλη, μονοζυγωτικά αυτιστικά δίδυμα μπορεί να παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη σοβαρότητα των κεντρικών, πυρηνικών συμπτωμάτων του αυτισμού αλλά και στο νοητικό τους πηλίκο (IQ). Αυτή η παρατήρηση μαζί με το γεγονός ότι η πιθανότητα να παρουσιάζει αυτιστική διαταραχή και το άλλο μονοζυγωτικό δίδυμο είναι μικρότερη από 100%, υποδηλώνουν ότι δεν είναι υπεύθυνοι μόνο γενετικοί παράγοντες στην αιτιοπαθογένεια της διαταραχής, αλλά και ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, τόσο προγεννητικοί (ποτέ δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν και αυτά ακόμη τα δίδυμα μοιράζονται το ίδιο πλακουντιακό ενδομήτριο περιβάλλον) όσο και μεταγεννητικοί, επιγενετικές διεργασίες, εκφραστικότητα των υπεύθυνων γονιδίων, *de novo* μεταλλάξεις, νόσοι ή ακόμη και λάθη μέτρησης (Chaste & Leboyer 2012; Corrales & Herbert 2011).

Ωστόσο, τρία διαφορετικά επίπεδα πολυπλοκότητας έχουν αναδυθεί τα τελευταία χρόνια ως προς αυτήν την κληρονομική επιβάρυνση που διέπει τις διαταραχές του

αυτιστικού φάσματος (Geschwind 2011; Murdoch & State 2013; Devlin & Scherer 2012). Αυτά περιλαμβάνουν:

- πρώτον, τον υψηλό βαθμό γενετικής ετερογένειας της νόσου (δηλαδή ότι υπάρχουν διαφορετικά γονίδια υπεύθυνα για τη διαταραχή σε διαφορετικούς ασθενείς και ότι ένα γονίδιο επηρεάζει περισσότερους από έναν αυτιστικούς φαινότυπους-φαινόμενο πλειοτροπισμού)

- δεύτερον, το πολυγονιδιακό ή ολιγογονιδιακό μοντέλο κληρονομικότητας σε πολλές περιπτώσεις (δηλαδή ότι πολλοί και διαφορετικοί γονιδιακοί επίτοποι απαιτούνται για να εκδηλωθεί η διαταραχή σε κάποιο άτομο - >από 1000 γονίδια γενικώς εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού). Τόσο σπάνιες (με σοβαρές επιδράσεις), όσο και συνήθεις (με ήπιες επιδράσεις) μεταλλάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο (State & Levitt 2011).

- τρίτον, την παρουσία ποικίλων και ισχυρών δια-γονιδιακών και περιβαλλοντο-γονιδιακών-αλληλεπιδράσεων.

Στο επίπεδο της μοριακής γενετικής σύνδεσης (linkage scan), σε 1168 οικογένειες με δύο τουλάχιστον άτομα με αυτισμό, εντόπισε στο χρωμόσωμα 11 γενετικό τόπο (11p12-p13) που σχετίζεται με νευρεξίνες (neurexins) και νευρολιγίνες (neuroligins), οι οποίες εμπλέκονται στη γλουταματεργική συναπτογένεση. Φαίνεται λοιπόν ότι γονίδια που σχετίζονται με τη γλουταμάτη είναι υποψήφια για περαιτέρω διερεύνηση ως σχετιζόμενα με τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (O'Roak & State 2008).

Οι νευρολιγίνες είναι κυτταρικά μετασυναπτικά νευροπεπτίδια που συνδέονται με βήτα-νευρεξίνες, οι οποίες αποτελούν υποδοχείς στην επιφάνεια των νευρώνων. Η διερεύνηση των νευρολιγινών έχει επικεντρωθεί σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τροποποίηση στην κωδικοποίηση των νευρολιγινών συνεπάγεται ανασταλτική επίδραση στις συνάψεις. Μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις που έχουν γίνει στον άνθρωπο. Η διερεύνηση των νευρολιγινών και νευρεξινών βρίσκεται ακόμη στα αρχικά της στάδια και είναι πιθανόν στο προσεχές μέλλον η εμπλοκή της δυσλειτουργίας των νευροπεπτιδίων αυτών στην παθογένεια του αυτισμού να γίνει περισσότερο σαφής (Tabuchi et al 2007; Angelidou et al 2010).

Συγκεκριμένα, γονιδιακοί επίτοποι που σχετίζονται με ανάπτυξη αυτιστικής συμπεριφοράς έχουν ανευρεθεί στα: 1q, 2q, 5q, 6q, 7q, 13q, 15q, 17q, 22q, Xq (το γονίδιο MeCP2 στο Xq28 έχει βρεθεί να συσχετίζεται με το σύνδρομο Rett), και στο Xp (Wang et al 2009). Ειδικότερα, το γονίδιο RELN, το οποίο βρίσκεται στο 7q22 χρωμόσωμα, έχει βρεθεί ότι κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που ονομάζεται ριελίνη (reelin) και η οποία είναι πολύ σημαντική στην μετανάστευση των νευρικών κυττάρων, στην προγεννητική ανάπτυξη των νευρικών διασυνδέσεων, ενώ ασκεί πρωτεολυτική δραστηριότητα σε εξωκυττάρια πρωτεΐνες που είναι σημαντικές για την κυτταρική μετανάστευση (Ishii K, Kubo, & Nakajima 2016). Η κυτταρική μετανάστευση έχει αναφερθεί ότι αποτελεί σημαντικό νευροβιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης της αυτιστικής συμπεριφοράς μαζί με την ανώμαλη συναπτογένεση και τη διαταραχή των ανασταλτικών μηχανισμών στις διασυνδέσεις μεταξύ των νευρικών κυττάρων.

Η πρωτεΐνη reelin έχει διττό ρόλο στον εγκέφαλο των θηλαστικών: (α) κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη οδηγεί στη σωστή θέση τους νευρώνες και τα ακτινωτά

νευρογλοιακά κύτταρα και (β) σηματοδοτεί οδούς νευρομεταβίβασης (pathways), σχηματισμούς της μνήμης και πλαστικότητα των συνάψεων. Εμπλοκή της πρωτεΐνης reelin έχει προταθεί στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας, σε διαταραχές του συναισθήματος και στον αυτισμό. Όσον αφορά τον αυτισμό, παθολογοανατομική μελέτη 7 εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων, σε σύγκριση με 10 εγκεφάλους υγιών, ανέδειξε σημαντικά μειωμένα επίπεδα της reelin σε περιοχές των μετωπιαίων λοβών και στην παρεγκεφαλίδα (Fatemi et al 2005). Αυτή η πρωτεολυτική δραστηριότητα της ριελίνης αναστέλλεται δυναμικά από οργανοφωσφορικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται σε βαθμό ρουτίνας στα ζιζανιοκτόνα των αγροκαλλιιεργειών και στα εντομοκτόνα οικιακής χρήσης. Ως εκ τούτου, υποομάδα ατόμων που φέρουν μεταλλάξεις, γενετικά ή επιγενετικά μεταβιβαζόμενες, με αποτέλεσμα μειωμένη εκφραστικότητα της πρωτεΐνης ριελίνης, αν εκτεθούν προγεννητικά σε οργανοφωσφορικά παράγωγα σε κρίσιμη περίοδο για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος είναι πιθανό να παρουσιάσουν διαταραχές στους μηχανισμούς της κυτταρικής μετανάστευσης που δυναμικά οδηγούν στην κλινική έκφραση του αυτισμού. Επειδή η οικιακή χρήση των οργανοφωσφορικών παραγώγων είναι σημαντικά εξαπλωμένη στη Βόρεια Αμερική παρά στην Ευρώπη, αυτό το παθογενετικό μοντέλο δεν απαντά στην Ιταλία, τη Γαλλία, την Αγγλία και τη Γερμανία.

Από την άλλη, έχουν ανευρεθεί γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες αναπαριστούν σπάνια αιτία περιπτώσεων «μη συνδρομικού» αυτισμού (NLGN3, NLGN4) και άλλες στις οποίες αποδίδεται η εμφάνιση περιπτώσεων «συνδρομικού» αυτισμού (FMR1, TSC1, TSC2, NF1 και MECP2) ενώ έχουν διαπιστωθεί επίσης γονίδια με δυναμικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτιστικής διαταραχής χωρίς ωστόσο να υπάρχει κλινικός αυτισμός. Επίσης, γενετικοί πολυμορφισμοί που καταλήγουν σε μειωμένη έκφραση του MET, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων, έχουν συσχετιστεί γενετικά με την αυτιστική διαταραχή. Ο υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων κωδικοποιεί τον υποδοχέα της τυροσίνης-κινάσης, ο οποίος έχει ποικίλες επιδράσεις στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ισχαιμία, την αγγειογένεση, την καρκινογένεση αλλά και κατασταλτική επίδραση στην ανοσολογική δράση των δενδριτικών νευρικών κυττάρων, με αποτέλεσμα διαταραχή στην πλαστικότητα και οργάνωση των νευρικών συνάψεων στον ιππόκαμπο και το φλοιό του εγκεφάλου (Marshall et al 2008; Sebat et al 2007).

Επίσης, γίνονται μελέτες όπου επιχειρείται η σύνδεση ορισμένων αυτιστικών συμπτωμάτων με συγκεκριμένη γενετική επιβάρυνση. Παράδειγμα αποτελούν οι μελέτες που συσχετίζουν τον αυτισμό με το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης (SLC6A4). Άτομα με το βραχύ πολυμορφισμό στο γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης βρέθηκε σχετίζονται με σοβαρή μειονεξία του πρώτου τομέα στον αυτισμό, εκείνου των κοινωνικών δεξιοτήτων, ενώ άτομα με το μακρύ πολυμορφισμό στο αντίστοιχο γονίδιο βρέθηκε να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα στερεότυπων/επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών, του τρίτου δηλαδή τομέα στον αυτισμό (Gupta & State 2007).

Βεβαίως η παρουσία σημαντικών διαφορών στη συμπεριφορά αλλά και σε νευροανατομικό επίπεδο μεταξύ μονοζυγωτικών αυτιστικών διδύμων υποδεικνύει ότι οι γενετικοί παράγοντες δεν είναι οι μοναδικοί στην αιτιοπαθογένεια της αυτιστικής διαταραχής αλλά ότι σημαντικοί περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες

συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση του αυτισμού σήμερα (Grafodatskvava et al 2010). Υποστηρίζεται ότι στον «ιδιοπαθή» αυτισμό υπάρχει αλληλοεπίδραση πολλαπλών γονιδίων, σε συνδυασμό με επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως αναφέρθηκε.

Με βάση αυτά τα δεδομένα ο αυτισμός είναι η νευροψυχιατρική εκείνη διαταραχή που περισσότερο από όλες τις άλλες του είδους επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες. Μελέτες μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος να πάσχει από αυτισμό ένα άλλο μέλος της οικογένειας αυτιστικού ήταν 50-200 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό και για αυτό προτείνεται γενετική καθοδήγηση.

Η γενετική βάση του αυτισμού είναι καλά θεμελιωμένη, όμως δεν είναι γνωστό το μοντέλο της γενετικής μεταβίβασης. Σύνθετες διαχωριστικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ένα αδιαμφισβήτητο μοντέλο κληρονομικότητας. Οι Jorde et al σαφέστατα αναφέρουν ότι δεν πρόκειται για μονογονιδιακή κληρονομικότητα. Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν ταυτοποιήσει μία περιοχή στο χρωμόσωμα 7q, κοντά στην περιοχή του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την κυστική ίνωση. Επιπρόσθετα, αρκετές άλλες περιοχές στα χρωμοσώματα 2p, 4p και 19p έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια της αυτιστικής διαταραχής. Από την άλλη, η περιοχή στο μητρικής προέλευσης χρωμόσωμα 15q11-13 (που σχετίζεται με το σύνδρομο Prader-Willi και το σύνδρομο Angelman) κατέχει γονίδιο ή γονίδια που σχετίζονται με τον αυτισμό (σε ποσοστό 2%), καθώς αρκετές κυτταρογενετικές μελέτες αυτιστικών περιπτώσεων ανέδειξαν διπλασιασμούς, ελλείψεις και ανώμαλη μεθυλίωση σε αυτήν. Θήλαα άτομα που φέρουν ετερόζυγες μεταλλάξεις του MeCP2 αναπτύσσουν σύνδρομο Rett, μία υποομάδα της διαταραχής του αυτιστικού φάσματος και εμφανίζουν σε σπάνιες περιπτώσεις ιδιοπαθή αυτισμό. Τέλος, de novo μεταλλάξεις αναφέρονται σε ποσοστό 2-10% των παιδιών με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (Kumar & Chistian 2009; Veenstra-Vanderweele et al 2004).

Ένας άλλος παράγοντας που υποδεικνύει τη γενετική βάση του αυτισμού είναι ότι ο αυτισμός σχετίζεται με αρκετές διαφορετικές νόσους που έχουν όμως γενετική επιβάρυνση ή αιτιολογία, όπως η οζώδης σκλήρυνση (σε ποσοστό 2%), το σύνδρομο του εύθραυστου X (σε ποσοστό 3%) και η νευροϊνωμάτωση. Αυτή η ομάδα νοσημάτων αναπαριστά σίγουρα μια μικρή αναλογία στο σύνολο των αυτιστικών (μελέτες αναφέρουν ότι οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού σχετίζονται με γνωστές γενετικές νόσους σε ποσοστό 10-15%), όμως μπορεί να παράσχει σημαντικές πληροφορίες για τη γενετική επιβάρυνση. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει περιοχές στα χρωμοσώματα 16 και 17 που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού, ενώ είναι γνωστό ότι το χρωμόσωμα 16 περιέχει το γονίδιο για την οζώδη σκλήρυνση και το χρωμόσωμα 17 περιέχει το γονίδιο για τη νευροϊνωμάτωση.

Επίσης, μελέτες έχουν δείξει πιθανή συσχέτιση του αυτισμού και περιοχών του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (HLA). Αν και οι μελέτες αυτές δε συμφωνούν όλες μεταξύ τους, ωστόσο αναφέρονται μερικές αξιοσημείωτες συσχετίσεις μεταξύ HLA-DRB1 αλληλίων, HLA-A2, HLA-DR4 και αυτισμού.

Μελέτες οικογενειών αυτιστικών παιδιών έχουν δείξει ότι στο 38% αυτών και οι δύο γονείς είχαν ελλείμματα στις κοινωνικές και γνωστικές δεξιότητες (καθυστέρηση

στην έναρξη του λόγου, μειωμένη κοινωνικότητα, απουσία στενών φιλικών σχέσεων, τελειοθηρία ή «άκαμπτη» προσωπικότητα). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αυτοί οι γονείς (με τον ήπιο δηλαδή φαινότυπο) μπορεί να είναι φορείς γονιδίων που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτισμού σε άλλο μέλος της οικογένειας. Επιπλέον, στο 40% των οικογενειών όπου υπάρχει μόνο ένα αυτιστικό άτομο και στο 60% των οικογενειών όπου περισσότερα του ενός αυτιστικά άτομα συνυπάρχουν παρατηρούνται αρκετοί μεμονωμένοι νουκλεοτιδικό πολυμορφισμοί, οι οποίοι όταν συνδυάζονται μπορούν να επιφέρουν επιπρόσθετο κίνδυνο στην εμφάνιση κι άλλου αυτιστικού ατόμου (Klei et al 2012).

Σπάνιες μεταλλάξεις νευρικών κυττάρων και μορίων σχετικών με την ωρίμανση της σύναψης εγκεφαλικών κυττάρων, όπως οι νευρολιγίνες 3 και 4 (NLGN4X και NLGN3) που υποδεικνύουν δομική και λειτουργική διαταραχή στην ικανότητα του εγκεφάλου να συνδέει τα ερεθίσματα είναι παρούσες σε περιπτώσεις αυτισμού.

Ορισμένοι προτείνουν ότι η ετερογένεια στη συμπεριφορά και στο φαινότυπο της αυτιστικής διαταραχής αντανακλά την υποκείμενη γενετική ετερογένεια. Συγκεκριμένα, θεωρούν ότι διαφορετικά γονίδια είναι υπεύθυνα για κάθε μία από τις τρεις μειονεξίες που παρουσιάζονται στην αυτιστική διαταραχή (κοινωνικότητα, επικοινωνία και στερεότυπη, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά). Ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των γονιδίων που συμβάλλουν στη διαταραχή των κοινωνικών δεξιοτήτων στον αυτισμό είναι ανεξάρτητα από εκείνα που συμβάλλουν στην εμφάνιση διαταραχών στις επικοινωνιακές δεξιότητες και στην επαναλαμβανόμενη/στερεότυπη συμπεριφορά.

Ο λόγος της αποτυχίας σήμερα να εντοπιστούν γονίδια υπεύθυνα για τη νόσο του αυτισμού είναι ότι ο τελευταίος είναι μία διαταραχή σύνθετη, ετερογενής, πολυπαραγοντική με συμμετοχή περιβαλλοντικών, επιγενετικών (που τροποποιούν τις γονιδιακές λειτουργίες) και γενετικών παραγόντων στην αιτιοπαθογένειά της και την παρουσία πολλών παραγόντων κινδύνου μέχρι την εκδήλωση του αυτιστικού φαινοτύπου (Mehler 2010). Αν ο αυτισμός ακολουθούσε το Μενδέλειο τύπο κληρονομικότητας, όπως η κυστική ίνωση ή η νόσος Huntington οι σύγχρονες γενετικές τεχνικές θα μπορούσαν να εντοπίσουν το ή τα υπεύθυνα γονίδια. Αντίθετα, στην περίπτωση του αυτισμού πολλαπλά γονίδια είναι υπεύθυνα – είτε πολλά γονίδια με ισχυρά αλληλία μικρής όμως επίπτωσης, είτε συνήθεις ποικιλίες γονιδίων με ασθενή αλληλία. Μελέτες γενετικού πολυμορφισμού σε συνδυασμό με την ολοκλήρωση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος μπορούν να βοηθήσουν προς την κατεύθυνση αυτή στο μέλλον.

Η ραγδαία εξέλιξη της γενετικής και της συστημικής βιολογίας διευκρινίζουν όλο και περισσότερο τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νευροβιολογία του αυτισμού, με τελική σημαντική επίδραση στην ταξινόμηση, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία της αυτιστικής διαταραχής.

Νευροεπιστήμη του αυτισμού

Νευροψυχολογία του αυτισμού

Γνωστικές λειτουργίες είναι οι νοητικές διαδικασίες που μας επιτρέπουν να λαμβάνουμε, να διαλέγουμε, να αποθηκεύουμε, να μεταλλάσσουμε, να αναπτύσσουμε και να ανακτούμε τις πληροφορίες του περιβάλλοντος. Αυτό μας επιτρέπει να κατανοούμε και να συσχετιζόμαστε με τον κόσμο που μας περιτριγυρίζει.

Οι κύριες γνωστικές λειτουργίες είναι: η προσοχή, η μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η ομιλία και οι οπτικοχωρικές & οπτικοαντιληπτικές λειτουργίες.

Η γνωστική ψυχολογία συμβάλει στην κατανόηση του αυτισμού (Frith 2012), καθώς θεωρείται ότι στον αυτισμό υπάρχει έλλειμμα στη θεωρία του νου (Baron-Cohen, Leslie & Frith 1985), με αποτέλεσμα να είναι μειονεκτική η ικανότητα του ατόμου να κατανοεί τη νοητική κατάσταση, τόσο τη δική του όσο και των άλλων, γεγονός που αντανακλάται στη συμπεριφορά του. Ειδικότερα, το άτομο καθίσταται ανίκανο να εκτιμήσει τις προθέσεις, τους σκοπούς, τις επιθυμίες, τα αισθήματα, τις πεποιθήσεις αλλά και τα ίδια τα πρόσωπα των άλλων ατόμων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην κοινωνική του αλληλεπίδραση.

Η μειονεκτικότητα του αυτιστικού ατόμου στο να κατανοεί τη νοητική κατάσταση δεν αφορά μόνο τους άλλους, αλλά και τον ίδιο του τον εαυτό (αυτο-αναφορά), με την έννοια της δυσκολίας να επεξεργαστεί τις αυτο-αναφορικές πληροφορίες (δεν ανταποκρίνεται στην κλήση του ονόματός του) αλλά και στη σχέση που έχει με τον εαυτό του στο πλαίσιο του κοινωνικού περιβάλλοντος και με σκοπό την κατανόηση του τελευταίου (Lombardo & Baron-Cohen 2010, Lombardo et al 2010).

Επίσης, τα ελλείμματα σε διάφορες εκτελεστικές λειτουργίες (εκτελεστική δυσλειτουργία) σε άτομα με αυτισμό, μπορούν να εξηγήσουν την άκαμπτη συμπεριφορά, την εμμονή στην ομοιότητα, τις ασυνήθεις επαναλαμβανόμενες στερεότυπες συμπεριφορές και την ακατάλληλη ανταπόκριση σε κοινωνικές περιστάσεις, όλα συμπεριφορικά κλινικά χαρακτηριστικά που απαντούν στον αυτισμό (Johnson 2012).

Τέλος, χαρακτηριστική είναι η τάση των αυτιστικών ατόμων να επεξεργάζονται «κομματιαστά» την πληροφορία, να δίνουν προσοχή στη λεπτομέρεια και την «τοπική» συνοχή εις βάρος της ολιστικής επεξεργασίας της πληροφορίας (αδύναμη κεντρική συνοχή) (Happé & Frith 2006). Αυτά τα χαρακτηριστικά τους από την άλλη είναι υπεύθυνα για την ενίοτε αυξημένη επεξεργασία των αισθητηριακών πληροφοριών που λαμβάνουν, την αποτύπωση των λεπτομερειών και τις ιδιαίτερες ικανότητές τους στη συστηματοποίηση (Baron-Cohen et al 2009).

Νευροφυσιολογία του αυτισμού

Νευροφυσιολογικές μελέτες με PET scan συνηγορούν υπέρ λειτουργικών διαφοροποιήσεων – κυρίως υπομεταβολισμού – στους κροταφικούς λοβούς του εγκεφάλου των αυτιστικών ενηλίκων, τα ευρήματα αυτά όμως δεν είναι σταθερά. Από την άλλη, η λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (fMRI) έχει αποκαλύψει μειωμένη λειτουργικότητα στις φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με

τη γλωσσική ικανότητα, τη μνήμη, την κοινωνική γνωστική ικανότητα και την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων (Dichter 2012; Roberts et al 2008). Το πιο συχνά αναπαραγόμενο εύρημα στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι η μειωμένη ενεργοποίηση της περιοχής του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αντίληψη των ανθρώπων σε σύγκριση με εκείνη της αντίληψης των αντικειμένων καθώς και η διαταραχή στην ενεργοποίηση των *νευρώνων-καθρεπτών ή κατοπτρικών νευρώνων (mirror neurons)* (Ramachandran & Oberman 2006; Rizzolatti & Fabri-Destro 2010), η οποία καθιστά το αυτιστικό άτομο ανίκανο να εκτιμήσει τις προθέσεις, τους σκοπούς, τις επιθυμίες, τα αισθήματα, τις πεποιθήσεις αλλά και τα ίδια τα πρόσωπα των άλλων ατόμων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην κοινωνική τους αλληλεπίδραση (αποτυχία ενεργοποίησης της ατρακτοειδούς έλικας του εγκεφάλου) (Hamilton 2013; Dapretto et al 2006).

Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου, καθώς και όταν το ίδιο εκτελεί τις ίδιες πράξεις. Οι νευρώνες αυτοί στον άνθρωπο εντοπίζονται στις κατώτερες περιοχές των μετωπιαίων και βρεγματικών λοβών, στην πρόσθια περιοχή της έλικας του προσαγωγίου και στη νήσο του Riel (*insula*). Μελέτη αυτιστικών παιδιών με τη χρήση fMRI έδειξε απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (*pars opercularis*). Το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει στο άτομο έναν απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργαστεί μέσα από το ίδιο σύστημα και με τη διαδικασία εσωτερικής απομίμησης (*simulation*) τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομίμηση δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να προβλέπει τις προθέσεις του άλλου ατόμου (θεωρία του νου). Προτείνεται ότι το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη της μίμησης, της «θεωρίας του νου», της ενσυναίσθησης και της γλώσσας και εικάζεται ότι η δυσλειτουργία του ευθύνεται για το κοινωνικό και επικοινωνιακό έλλειμμα των ατόμων του αυτιστικού φάσματος. Είναι ενδιαφέρον ότι η ενσυναίσθηση σχετίζεται άμεσα με ενεργοποίηση κατοπτρικών νευρώνων, π.χ. νευρώνες των προσθίων περιοχών της νήσου του Riel και της έλικας του προσαγωγίου ενεργοποιούνται σε περίπτωση πόνου αλλά και όταν το άτομο παρατηρεί κάποιον που πονάει, ή άτομα που βαθμολογούνται υψηλά σε κλίμακα ενσυναίσθησης ενεργοποιούν το σύστημα των κατοπτρικών περισσότερο έντονα. Εικάζεται ότι η λειτουργία των νευρώνων αυτών δεν καθορίζεται αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες ούτε παραμένει αμετάβλητη από τη στιγμή που αποκτήθηκε. Αποκτάται και διατηρείται με οπτικοκινητική μάθηση.

Επίσης, όπως αναφέρθηκε ήδη, η επιληψία συνυπάρχει σε σημαντικό ποσοστό στην αυτιστική διαταραχή και μάλιστα ο αυτισμός ως παθολογική οντότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση επιληψίας ανθεκτικής στη θεραπεία (Roulet-Perez & Deonna 2006; Sansa et al 2011). Αυτιστικά άτομα με -άλλοτε άλλου βαθμού- νοητική μειονεξία παρουσιάζουν επιληπτικόμορφη δραστηριότητα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε ποσοστό έως και 85% (Yasuhara 2010). Ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα του φλοιού του εγκεφάλου είναι συχνή σε παιδιά με αυτισμό και ποικίλη διαταραχή στη γλωσσική έκφραση, συχνά εκδηλούμενη ως επιληψία και σε άλλες περιπτώσεις εμφανιζόμενη μόνο υποκλινικά (διαταραχή της εγκεφαλικής ηλεκτρικής δραστηριότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα), χωρίς την παρουσία

σπασμών (Mintz et al 2009). Συγκεκριμένη δομή στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα έχει συσχετισθεί με τον παλινδρομητικό τύπο του αυτισμού και είναι δυνατόν να θεραπευθεί σε ορισμένες περιπτώσεις (Tuchman & Rapin 1997; Nass & Devinsky 1999).

Νευροβιολογία του αυτισμού

Βλάβη νευρωνικών δικτύων

Από τη σύγχρονη έρευνα προκύπτει ότι ο αυτισμός χαρακτηρίζεται μάλλον από άτυπη νευρική συνδεσιμότητα (δηλαδή βλάβη των νευρωνικών δικτύων), παρά από βλάβες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Ποια είναι ακριβώς η διαταραχή της συνδεσιμότητας που συμβαίνει δεν είναι πλήρως γνωστό, ωστόσο πιθανολογείται μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ προσθίων και οπισθίων περιοχών του εγκεφάλου παράλληλα με αυξημένη ινιο-βρεγματική συνδεσιμότητα (Minschew & Keller 2010; Just et al 2012), μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου παράλληλα με αυξημένη συνδεσιμότητα σε τοπικό επίπεδο ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών (Belmonte et al 2004) ή, τέλος, χρονικό δεσμευτικό έλλειμμα (Brock et al 2002; Rippon et al 2007).

Ειδικότερα, η παθολογία του αυτισμού συνίσταται σε διάχυτη κυτταροαρχιτεκτονική εκτροπή, η οποία αφορά στη λευκή και τη φαιά ουσία των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας με συνέπεια σοβαρή δυσλειτουργία στο συντονισμό των δικτύων του εγκεφάλου. Στα ημισφαίρια, οι ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς και στις κατώτερες μοίρες των κροταφικών λοβών (ιπόκαμπος, αμυγδαλές, ατρακτοειδής έλικα), καθώς και οι αντίστοιχες στους κερκοφόρους πυρήνες, εξηγούν και τις ειδικές δυσκολίες του ατόμου με αυτισμό, όπως τη «θεωρία του νου», τη μνήμη εργασίας, το λόγο, τις στερεοτυπίες. Η λευκή ουσία (νευράξονες) παρουσιάζει διακοπές σε πολλαπλά σημεία επαφής με το φλοιό. Συνέπεια των διακοπών είναι η έλλειψη συντονισμού μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου όταν αυτά ενεργοποιούνται (DiCicco-Bloom et al 2006).

Οι κυτταροτεχνικές ανωμαλίες, σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις, επισυμβαίνουν κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ανάπτυξης του παιδιού, ενώ η έναρξη της εκτροπής στον εγκέφαλο λαμβάνει χώρα νωρίτερα, δηλαδή κατά την κύηση, προφανώς όταν υπάρχει συνεργική δράση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, προς το παρόν άγνωστων.

Σημαντικό είναι το ενδιαφέρον της έρευνας στη διερεύνηση των νευροτροφικών παραγόντων που καθορίζουν το βηματισμό της ανάπτυξης του εγκεφάλου, καθώς και άλλων που πιθανόν συμβάλλουν στην έκλυση της αυτοάνοσης νευροανοσιακής αντίδρασης. Οι δύο ανωτέρω ομάδες παραγόντων ενδέχεται να λειτουργούν συνεργικά. Οι νευροτροφικοί παράγοντες κωδικοποιούνται από γονίδια, τα οποία μόλις έχουν αρχίσει να ερευνώνται και θεωρείται πιθανό να προκύψουν ουσιαστικές παρεμβάσεις στο νέο παιδί με αυτισμό από το πεδίο της έρευνας της μοριακής βιολογίας του αυτισμού (Hashimoto et al 2006).

Σχετικά με τη συμμετοχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στον αυτισμό, μορφομετρικές μελέτες του εγκεφάλου βρίσκουν δομικές διαταραχές στην ανάπτυξη

των κροταφικών λοβών, της παρεγκεφαλίδας, του στελέχους και των εγκεφαλικών πυρήνων που όμως δεν είναι σταθερές και ασφαλώς δεν μπορούν να θεωρηθούν ειδικές. Επίσης, σε αυτές τις περιοχές έχει ανιχνευθεί είτε μειωμένη δραστηριότητα είτε φυσιολογική μεν δραστηριότητα αυτών των περιοχών αλλά μειωμένης λειτουργικότητάς τους. Αυτές όμως οι περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται στην ανάπτυξη των κοινωνικών, επικοινωνιακών και κινητικών ικανοτήτων οι οποίες παρουσιάζουν μειονεξία στον αυτισμό.

Λευκή ουσία: Διακοπή σε νευρωνικά δίκτυα.

Η διερεύνηση της ιστολογικής υφής της λευκής ουσίας με «μαγνητική τομογραφία σημάτων εντός των νευραξόνων» (diffusion tensor imaging) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από την απεικονιστική αυτή μέθοδο έχει προκύψει μια σύνθετη μεταβλητή, η «ανισοτροπία» (fractional anisotropy), η οποία αντιπροσωπεύει μικροκατασκευαστικά χαρακτηριστικά νευρωνικών ινών, όπως διάμετρο και πυκνότητα των ινών, εμμύελωση και συνοχή δικτύων. Η «ανισοτροπία» αξιολογεί την ωρίμανση και λειτουργικότητα των νευραξόνων. Χαμηλές τιμές σημαίνουν ελαττωματική λειτουργικότητα. Παιδιά με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας παρουσιάζουν χαμηλές τιμές στην «ανισοτροπία» στη λευκή ουσία που εφάπτεται σε περιοχές όπου επιτελούνται κοινωνικο-γνωστικές λειτουργίες, όπως επεξεργασία βλέμματος και έκφρασης, επίγνωση νοητικών καταστάσεων και «θεωρία του νου» (ατρακτοειδής έλικα, ανώτερη κροταφική αύλακα, πρόσθια περιοχή έλικας προσαγωγίου, αμυγδαλές, μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο λοβό). Γενικά διαπιστώθηκαν διακοπές των νευρωνικών δικτύων επικοινωνίας μεταξύ δομών που φέρουν το άτομο σε επαφή με το κοινωνικό περιβάλλον και άλλων περιοχών των ημισφαιρίων, με συνέπεια την αποδιοργάνωση της επεξεργασίας των πληροφοριών που σχετίζονται με τον κοινωνικό βίο του ατόμου (Barnea-Goraly et al 2004). Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντική μείωση της «ανισοτροπίας» σε περιοχές των κροταφικών λοβών (Lee et al 2007), στο μεσολόβιο και στην εσωτερική κάψα σε άτομα με αυτισμό μεγαλύτερης ηλικίας (Keller et 2007). Επίσης, χαμηλή «ανισοτροπία» στο μεσολόβιο βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλή επίδοση στις πρακτικές δοκιμασίες των tests (Alexander et al 2007). Συνολικά, οι μελέτες της «ανισοτροπίας» ερμηνεύονται ως ένδειξη διακοπής των νευρωνικών δικτύων.

Δυσλειτουργία δικτύων

Στα αυτιστικά άτομα παρατηρείται μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ προσθίων και οπισθίων περιοχών του εγκεφάλου (Cherkassky et al 2006), όπως και μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών και δραστηριοποίηση μικρότερων περιοχών του μεσολοβίου που συνδέουν τις περιοχές αυτές μεταξύ των ημισφαιρίων. Έτσι διατυπώνεται η υπόθεση ότι η κύρια λειτουργική ανωμαλία στον αυτισμό έγκειται στη μείωση των λειτουργικών διασυνδέσεων μεταξύ των περιοχών του φλοιού (Just et al 2007). Άτομα με αυτισμό έχουν, επίσης, μικρότερη δραστηριοποίηση στην κατώτερη αριστερή προμετωπιαία και δεξιά οπίσθια κροταφική περιοχή, όπως και διαφορές στη δραστηριοποίηση στην ατρακτοειδή έλικα. Συμπεραίνεται ότι στο άτομο με αυτισμό η ανάλυση των χαρακτηριστικών του προσώπου γίνεται συνολικά σαν αυτό να είναι αντικείμενο και όχι σύμφωνα με το νόημα της έκφρασης (Koshino et al 2007).

Η ερευνητική ομάδα των Courchesne (Stanfield et al 2007) προτείνει ότι η μεγάλη αύξηση των νευρώνων, στην οποία οφείλεται η διόγκωση του εγκεφάλου, έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη ελαττωμάτων στο νευρωνικό σχεδιασμό και τη δημιουργία συνδέσεων. Δημιουργούνται, δηλαδή, υπερβάλλουσες τοπικές και μικρής απόστασης φλοιικές συνδέσεις, οι οποίες εμποδίζουν την ανάπτυξη και λειτουργία των ευρύτερων και μακράς απόστασης συνδέσεων μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι ο αυτισμός αποτελεί διαταραχή του συνειρμικού φλοιού. Ειδικότερα, κατά την άποψή τους, πρόκειται για διαταραχή που αφορά στις εντός του ημισφαιρίου συνδέσεις, αλλά και σε αυτές περισσότερο γειτονικών μεταξύ τους περιοχών του φλοιού.

Μάλιστα, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι αυτή η διαταραχή της συνδεσιμότητας που παρατηρείται στον εγκέφαλο των αυτιστικών είναι μοναδική για το κάθε αυτιστικό άτομο-κανείς αυτιστικός εγκέφαλος δεν είναι όμοιος με κάποιον άλλον (Hahamy, Behrmann & Malach 2015). Τέλος, ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι κατά τη μελέτη λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (fMRI) αυτιστικών ατόμων βρέθηκε ότι στους εγκεφάλους των αυτιστικών ατόμων οι συνδέσεις παραμένουν συγχρονισμένες έως και 20 sec, χρόνος που υπερβαίνει το χρόνο κατά τον οποίο παραμένουν συγχρονισμένες οι εγκεφαλικές συνδέσεις στα μη αυτιστικά άτομα. Με άλλα λόγια, στον αυτισμό, ο εγκέφαλος δεν μπορεί εύκολα να περάσει από μία διεργασία σε κάποια άλλη (εμμονή, ακαμψία). Μάλιστα, η σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων αυξάνεται όσο αυξημένη είναι η διάρκεια της καταγεγραμμένης συνδεσιμότητας (King et al 2018) (πιθανώς για αυτό το λόγο η ύπαρξη στερεοτυπιών έχει προγνωστική σημασία στην αυτιστική διαταραχή).

Η υπόθεση ότι το βασικό έλλειμμα στον αυτισμό οφείλεται σε διακοπές δικτύων και έλλειψη συντονισμού μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου παρά σε εστιακές βλάβες φαίνεται ελκυστική (Dinstein et al 2011), απαιτείται όμως περαιτέρω διερεύνηση ώστε να αναδειχθούν τα ειδικά χαρακτηριστικά του αυτισμού στον τομέα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε σχέση με άλλες διαταραχές της παιδικής ηλικίας, π.χ. διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα και δυσλεξία, γιατί και σε αυτές έχουν παρατηρηθεί δυσλειτουργίες δικτύων (Wickelgren 2005).

Νευροανατομικά ευρήματα

Μελέτες με τη μέθοδο της «μαγνητικής τομογραφίας στοιχειωδών μονάδων ογκομετρικών διαφορών και συσχετίσεων» (voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations) έδειξαν μείωση στο συνολικό όγκο της φαιάς ουσίας των αυτιστικών, κυρίως στα δίκτυα «μετωπιαίο-ραβδωτό», στο βρεγματικό λοβό και σε περιοχές του κροταφικού λοβού (Philip et al 2012), όπως και σημαντική αύξηση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, σε σύγκριση με τα μη αυτιστικά άτομα (Shen et al 2017). Άλλες μελέτες έχουν αποκαλύψει αυξημένο όγκο της λευκής ουσίας και μειωμένος όγκος του φλοιού και ειδικότερα του υποκάμπου αλλά και των αμυγδαλών. Επίσης, ο κερκοφόρος πυρήνας από τα βασικά γάγγλια παρουσιάζει αυξημένο όγκο σε παιδιά, εφήβους και νεαρά ενήλικα άτομα με αυτισμό. Ο πυρήνας αυτός σχετίζεται πιθανώς με τις επαναληπτικές και στερεότυπες συμπεριφορές, που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του αυτισμού (Wegiel et al 2010).

Νεκροτομικές μελέτες σε εγκεφάλους αυτιστικών αναφέρουν μείωση των κυττάρων Purkinje και των νευρικών κυττάρων του φλοιού της παρεγκεφαλίδας (Kern 2003). Η μείωση των κυττάρων Purkinje δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού, γιατί συμβαίνει σε κάθε σοβαρή προσβολή του εγκεφάλου, π.χ ανοξία, τοξική επίδραση. Η σημασία των κυττάρων αυτών στην κλινική έκφραση του αυτισμού δεν έχει καθοριστεί (Amaral, Schumann & Nordahl 2008). Κάθε κύτταρο έχει μέχρι 200.000 δενδριτικές συνάψεις με τα κύτταρα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Οι νευράξονες των κυττάρων αυτών καταλήγουν στους εν τω βάθει πυρήνες της παρεγκεφαλίδας, κυρίως στον οδοντωτό πυρήνα, όπου ασκούν ανασταλτική δράση. Επίσης, παρατηρήθηκε διαταραχή στη δομή των κυττάρων του μεταιχμιακού συστήματος αλλά και μειονεκτικό «κλάδεμα» των δενδριτικών κυττάρων των αντίστοιχων περιοχών (πυρήνες, αμυγδαλές, ιππόκαμπος), ή άλλες διαταραχές της εγκεφαλικής αρχιτεκτονικής, ευρήματα συμβατά με συνυπάρχουσα δυσπλασία (Schumann & Amaral 2006). Οι αμυγδαλές εικάζεται ότι εκτιμούν ταχύτητα το κοινωνικό νόημα των προσλαμβανόμενων μηνυμάτων και καθορίζουν το συναίσθημα (emotion) της αντίδρασης (π.χ. αποτελεί απειλή, είναι ευχάριστο κ.τ.λ.). Κλινική μελέτη περιστατικού με σοβαρή ανατομική βλάβη των αμυγδαλών έδειξε πλήρη απουσία βλεμματικής επαφής με το συνομιλητή. Στην ομιλία η προσοχή επικεντρωνόταν στο στόμα του ομιλητή. Το ερώτημα που τίθεται είναι αν η αποφυγή της βλεμματικής επαφής του ατόμου με αυτισμό οφείλεται σε δυσλειτουργία των αμυγδαλών. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο όγκος των αμυγδαλών στα άτομα με αυτισμό είναι αυξημένος σε μικρή ηλικία και μάλιστα η αύξηση αυτή σχετίζεται με τη βαρύτητα της αυτιστικής διαταραχής (Schumann et al 2009). Αντίστοιχα, σε μεταγενέστερες ηλικίες δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές (Avino et al 2018; Naciewicz et al 2006; Schumann et al 2004).

Τέλος, σχεδόν σταθερό εύρημα αποτελεί η μείωση του όγκου του μεσολοβίου, της πυκνής δέσμης νευραξόνων που επιτρέπει την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των δύο ημισφαιρίων, υποστηρίζοντας έτσι ακόμη περισσότερο την υπόθεση «διαταραχής συνδεσιμότητας» στον αυτισμό (Frazier & Hardan 2009; Frazier et al 2012). Αυτό, βεβαίως, ισχύει στο βαθμό που η μείωση του μεσολοβίου ισοδυναμεί τελικά και με μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων (Li et al 2019).

Οι νευροδιαβιβαστές και λοιπά μόρια στην αυτιστική διαταραχή.

Υπάρχουν μελέτες από τις οποίες πιθανολογείται ως βασική αιτία του αυτισμού η παρουσία διαταραχών στους νευροδιαβιβαστές (σεροτονίνη, GABA) καθώς και διαταραχές στον προγραμματισμένο θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων (απόπτωση) κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του εγκεφάλου (Zafeiriou, Ververi & Vargiami 2009).

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα (αιμοπετάλια) έχουν παρατηρηθεί σταθερά σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με αυτισμό (>25%) και έχει σχετικώς καθιερωθεί ο όρος «υπερσεροτονιναιμία του αυτισμού» (Muller et al 2016; Hranilovic et al 2007). Η υπερσεροτονιναιμία εικάζεται ότι προϋπάρχει των παθολογικών εκδηλώσεων του αυτισμού και ότι είναι συνέπεια γονιδιακής εκτροπής (Wassink et al 2007). Έχει υποτεθεί ότι κατά το εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης και πριν αναπτυχθεί ο φραγμός αίματος-εγκεφάλου η σεροτονίνη εισέρχεται σε αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο εκτρέποντας τη φυσιολογική ανάπτυξη και προκαλώντας απώλεια

υποδοχέων σεροτονίνης. Με τον τρόπο αυτό γίνεται πιθανώς η έναρξη της δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος (McNamara et al 2007). Πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη που παράγεται από τον ίδιο τον εγκέφαλο αποτελεί οδηγό για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργάνου αυτού στο έμβρυο (Whitaker-Azmitia 2005).

Μελέτες ως προς το ρόλο του ντοπαμινεργικού και χολινεργικού συστήματος, της ωκυτοκίνης (Yamasue et al 2012) και άλλων αμινοξέων νευροδιαβιβαστών προκύπτουν διαρκώς και προσθέτουν νέα δεδομένα. Ειδικότερα, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη ανευρίσκονται είτε ελαττωμένες είτε αυξημένες σε υποομάδες αυτιστικών παιδιών, η επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη ανευρίσκονται αυξημένες στο πλάσμα αλλά και στον εγκέφαλο πασχόντων, ενώ αυξημένο είναι το γλουταμινικό οξύ και ελαττωμένη η ακετυλοχολίνη στον ιππόκαμπο. Αναστολείς της ντοπαμίνης έχει βρεθεί ότι μειώνουν τη συχνότητα των στερεοτυπικών κινήσεων στον αυτισμό (Paval 2017).

Από την άλλη, αυξημένο κλινικό ενδιαφέρον υπάρχει ως προς το ενδογενές σύστημα οπιοειδών, καθώς έχει φανεί ότι η χρήση ανταγωνιστών οπιοειδών μπορεί να συμβάλλει στη θεραπεία των αυτιστικών (Leboyer et al 1990; Johnson et al 2014; et al 2015).

Επίσης, ο ρόλος των ανδρογόνων (και των οιστρογόνων), ιδίως κατά το προγεννητικό περιβάλλον – επίπεδα εμβρυϊκής τεστοστερόνης- , έχουν διερευνηθεί στην εμφάνιση της αυτιστικής διαταραχής και συσχετίζονται και με την υπεροχή των αρρένων έναντι των θήλεων πασχόντων (Baron-Cohen et 2011; Pfaff, Rapin & Goldman 2011).

Νευρο-ανοσολογία του αυτισμού

Υπάρχει όλο και μεγαλύτερη εμπλοκή του ανοσοποιητικού συστήματος στα παιδιά με αυτισμό. Ο αυτισμός μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με τις αυτοάνοσες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της γενετικής προδιάθεσης, της συσχέτισης με ιογενείς λοιμώξεις, της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και της υπεροχής του ενός φύλου στην επίπτωση της νόσου.

Το ερώτημα αν ο αυτισμός αποτελεί αυτοάνοση διαταραχή έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών, καθώς όλο και περισσότερο αναγνωρίζονται οι διασυνδέσεις που υπάρχουν ανάμεσα στο νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα (McAllister & van de Water 2009). Τα δύο αυτά συστήματα είναι εξαιρετικά πολύπλοκα και λειτουργούν μέσω δικτύων όπου σήματα μεταφέρονται με την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών όπως είναι τα νευροπεπτίδια και οι κυτοκίνες. Από την άλλη, η νευρική σύναψη αφ' ενός και η αλληλεπίδραση των T κυττάρων με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αφ' ετέρου, μοιράζονται μία όμοια δομική αρχιτεκτονική. Υπάρχει μία συνεχής και διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ του νευρικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, με τη συμμετοχή πολλών πεπτιδίων εκατέρωθεν. Στον αυτισμό, όπως προκύπτει από τη μελέτη των επιπέδων των νευροπεπτιδίων και των νευροδιαβιβαστών, εμπλέκονται πολλές ουσίες οι οποίες έχουν δράση επί των νευρώνων αλλά και πολλές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι ο εγκέφαλος είναι ένα ανοσολογικά ενεργό όργανο και ότι πολλές ανοσολογικές αντιδράσεις συμβαίνουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Ποικίλες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν περιγραφεί σε αυξημένο αριθμό εργαστηρίων παγκοσμίως με ευρήματα που υποδεικνύουν την εμπλοκή αυτοάνοσων διεργασιών στην αυτιστική διαταραχή καθώς και τη διαταραγμένη ανοσολογική απάντηση στα αυτιστικά παιδιά, συμπεριλαμβανομένων της νευρογένεσης, του πολλαπλασιασμού των νευρικών κυττάρων, της απόπτωσης, της συναπτογένεσης, του «κλαδέματος» των συνάψεων, τις αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών τόσο στο αίμα όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τροποποιημένες ανοσολογικές κυτταρικές λειτουργίες (Onore, Careaga & Ashwood 2012; Matelski & Van de Water 2016; Meltzer & Van de Water 2017).

Ειδικότερα, πολλά αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες και παρατεινόμενες λοιμώξεις, όπως επίσης και μειωμένη απαντητικότητα σε συνήθη αντιγόνα κατά τον έλεγχο της επιβραδυνόμενης δερματικής υπερευαισθησίας σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Στα αυτιστικά παιδιά έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα τόσο στις Th1 κυτοκίνες (που συχνά απαντούν στα αυτοάνοσα νοσήματα) όσο και στις Th2 κυτοκίνες (που απαντούν στις ατοπικές νόσους) αλλά και αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών στον ορό του αίματος και αυτοαντισώματα έναντι στοιχείων των νευρικών κυττάρων. Αυτό σημαίνει ότι ο αυτισμός ως αυτοάνοση διαταραχή σχετίζεται και με την Th1 κυτταρικός μεσολαβούμενη ανοσία αλλά και με την Th2 αλλεργική ανοσολογική απόκριση, γεγονός που αντανάκλα τη μεγάλη ετερογένεια της διαταραχής και το γεγονός ότι η διάγνωση στηρίζεται σε κλινικές παρατηρήσεις περισσότερο και σε στοιχεία του ιατρικού ιστορικού. Επιπρόσθετα, το 66% των αυτιστικών παιδιών έχουν τουλάχιστον ένα συγγενή με αυτοάνοση διαταραχή, συγκρινόμενα με το ποσοστό του 50% που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Από την άλλη, αναφέρεται αυξημένη επίπτωση άσθματος και αλλεργίας στις μητέρες παιδιών με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, όπως και δύο αυτοάνοσων διαταραχών, της ψωρίασης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Ειδικότερα, έχουν παρατηρηθεί μειωμένος αριθμός περιφερικών λεμφοκυττάρων, μειωμένη απάντηση σε μιτογόνα των T λεμφοκυττάρων, μειωμένη ή ατελής ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων όπως αποδεικνύεται από τον αυξημένο αριθμό των DR+ T κυττάρων χωρίς την έκφραση του υποδοχέα IL-2, μειονεκτικού μηχανισμού απόπτωσης, μειωμένα επίπεδα του κλάσματος C4b του συμπληρώματος και διαταραχές στα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών στο αίμα (αυξημένη IgE και ελαττωμένη IgA) (Cheroute 2004). Ανάλυση κυτταροκινών σε αυτιστικά παιδιά έδειξε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα IFN-α σε σχέση με ενήλικες μάρτυρες, αυξημένα επίπεδα IL-12 και IFN-γ, χωρίς διαταραχή στις IL-6, TNFα και IFNα. Τα αυξημένα επίπεδα INFγ έχουν συσχετιστεί θετικά με την παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία οξειδωτικού stress στον αυτισμό. Ανώμαλη εγγενή ανοσολογική απόκριση σε αυτιστικά παιδιά φάνηκε με την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ειδικότερα TNFα στα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος μετά από διέγερσή τους με βακτηριδιακό λιποπολυσακχαρίτη αλλά και με τη μειωμένη δραστηριότητα των natural killers κυττάρων. Επίσης, συγγενείς αυτιστικών παιδιών έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα TNFα, γεγονός που παραπέμπει σε γενετική διαταραχή της εγγενούς ανοσολογικής απόκρισης στους αυτιστικούς και τα μέλη της οικογένειάς τους (Wills et al 2007).

Βέβαια αυτές οι μελέτες είναι γενικές και είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν ακριβώς λόγω του ότι κατά την παιδική ηλικία η ανοσολογική απόκριση δεν έχει ακόμη

σταθεροποιηθεί και από την άλλη είναι δύσκολο να βρεθεί το κατάλληλο δείγμα αυτιστικών παιδιών με τον ικανό αριθμό συμμετεχόντων και τη σωστή τυχαιοποίησή τους.

Από την άλλη, η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στον ορό του αίματος αυτιστικών παιδιών είναι ενδεικτική ότι κάποια πιθανή αυτοάνοση διεργασία λαμβάνει χώρα στην αιτιοπαθογένεια της αυτιστικής διαταραχής (Edmiston, Ashwood & Van de Water J 2017). Η αυτοάνοση διαταραχή προκύπτει όταν ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να αναγνωρίσει τα δικά του στοιχεία και αναπτύσσει εναντίον τους άνοση αντίδραση ως να ήταν ξένα αντιγόνα. Τέτοιες διεργασίες λαμβάνουν χώρα σε νοσήματα όπως η μυασθένεια gravis, η πολλαπλή σκλήρυνση, ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και η θυρεοτοξίκωση Graves. Ο ακριβής μηχανισμός αυτών των νόσων δεν είναι γνωστός, όμως σε όλες αυτές τις διαταραχές ανευρίσκονται αυτο-διεγερμένα αντισώματα και T λεμφοκύτταρα. Ποικίλα αυτο-αντισώματα έχουν ανευρεθεί σε αυτιστικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων αυτο-αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων της σεροτονίνης, της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης, της πρωτεΐνης του νηματίου του νευράξονα, των νευρικών νηματίων της παρεγκεφαλίδας, του αυξητικού παράγοντα των νευρών, των α-2- αδρενεργικών υποδοχέων, των πρωτεϊνών των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου και έναντι του κερκοφόρου πυρήνα (Edmiston, Ashwood & Van de Water, 2017). Επίσης, στον ορό αυτιστικών παιδιών έχουν ανευρεθεί αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης θερμικού stress 90 (Hsp90) (Hollander 2002), μίας πρωτεΐνης που είναι σημαντική στην ομοιοσύσταση της πρωτεϊνοσύνθεσης στον οργανισμό, ενώ ανάλογα επίπεδα δεν ανιχνεύτηκαν σε υγιή άτομα, ούτε σε άτομα με αυτοάνοσες διαταραχές. Αυτοαντισώματα κατά του εγκεφάλου (θαλάμου και υποθαλάμου) ανιχνεύθηκαν συχνότερα στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό προσχολικής ηλικίας σε σχέση με παιδιά φυσιολογικής ανάπτυξης. Αντισώματα κατά του εγκεφάλου, τα οποία εικάζεται ότι ήταν ενεργά κατά την εγκυμοσύνη, ανιχνεύθηκαν σε μητέρες αυτιστικών παιδιών 2-18 χρόνια μετά τη γέννηση του παιδιού (Martinez-Cerdeno et al 2016; Jones & Van de Water 2019).

Μελέτη με επίκεντρο ενδιαφέροντος την περίμετρο κεφαλής διαπίστωσε συσχέτιση περιμέτρου κεφαλής με θετικό ιστορικό αλλεργικών/ανοσοβιολογικών διαταραχών στα άτομα με αυτισμό και σε πρώτου βαθμού συγγενείς.

Μελέτες έχουν δείξει αυξημένες τιμές της κυτταροκίνης Th2 χωρίς τη ρυθμιστική αύξηση της IL-10 , γεγονός που-κατά τους ερευνητές- υποδηλώνει την ύπαρξη προβλήματος στο ρυθμιστικό ανοσοβιολογικό μηχανισμό σε άτομα με αυτισμό. Σύγκριση ανοσοβιολογικών δεικτών μεταξύ αυτιστικών παιδιών και αδελφών τους χωρίς αυτισμό καθώς και με ομάδα ελέγχου έδειξε την παρουσία αυτοάνοσης αντίδρασης στα αυτιστικά παιδιά, με εντόπιση στα βασικά γάγγλια, το μετωπιαίο λοβό, την έλικα του προσαγωγίου και την παρεγκεφαλίδα.

Παθολογοανατομική μελέτη εγκεφάλων αυτιστικών παιδιών έδειξε συρροή παθολογικών ευρημάτων ενδεικτικών πρωτογενούς νευροανοσιακής αντίδρασης (innate neuroimmune reactions) της νευρογλοίας, η οποία χαρακτηριζόταν από δραστηριοποίηση της μικρογλοίας και της αστρογλοίας στο φλοιό, τη λευκή ουσία και την παρεγκεφαλίδα. Η δραστηριοποίηση της νευρογλοίας δε θεωρείται

προσαρμοστική ανοσοβιολογική αντίδραση. Προσαρμοστική θα ήταν η αντίδραση με αύξηση των λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν κυτταροκίνες που είναι συμβατές με την ανοσοβιολογική αντίδραση της νευρογλοίας στους εγκεφάλους όπου παρατηρήθηκαν οι παθολογοανατομικές διαταραχές.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι όταν ορός αίματος μητέρων με αυτιστικά παιδιά ενέθηκε σε κυοφορούντα ποντίκια προκάλεσε αλλαγή στη συμπεριφορά και τον κινητικό συντονισμό των απογόνων, σύνδεση στις ίνες Purkinje και άλλα νευρικά κύτταρα, όπως και αλλαγές στη μαγνητική spect απεικόνιση των απογόνων, ενώ αντίθετα, όταν ο ορός αίματος μητέρων με παιδιά φυσιολογικής νευροαναπτυξιακής εξέλιξης ενέθηκε στα ποντίκια δεν παρατηρήθηκε καμία από τις παραπάνω αλλαγές. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι μητρικά αυτοαντισώματα παίζουν σημαντικό ρόλο στη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη της αυτιστικής διαταραχής. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων στα μέλη των οικογενειών παιδιών με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού και συγκεκριμένα αναφέρεται ποσοστό έως και πάνω του 40% όπου ένα ή περισσότερα μέλη οικογενειών αυτιστικών είχαν κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Βέβαια, η παθοφυσιολογική σημασία των αυτοαντισωμάτων στον αυτισμό παραμένει αδιευκρίνιστη. Δεν είναι γνωστό σήμερα αν λαμβάνει χώρα κάποιος μηχανισμός απομυελίνωσης όπως συμβαίνει στην πολλαπλή σκλήρυνση. Πιθανώς να υπάρχει διεργασία μη ειδικής καταστροφής στον εγκεφαλικό ιστό καθώς έχει βρεθεί αυξημένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αυτιστικών παιδιών η όξινη πρωτεΐνη γλοιοδών κυττάρων (GFAP) (Wang et al 2017), ή δυσλειτουργία στην ανοσορύθμιση η οποία επιτρέπει στην ανοσολογική απάντηση να συνεχίζεται ανεξέλεγκτα και χωρίς περιορισμό ή, τέλος, ελλειμματική δράση μηχανισμών απόπτωσης οι οποίοι τελικά προάγουν την επιβίωση ανοσοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των αυτο-διεγερμένων λεμφοκυττάρων (Feng et al 2006).

Συνοπτικά, λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη αυτοάνοσων νοσημάτων στις οικογένειες των αυτιστικών αλλά και την πληθώρα των αυτο-αντισωμάτων έναντι εγκεφαλικών κυττάρων που ανευρίσκονται αν όχι σε όλα, τουλάχιστον σε μία πολύ μεγάλη ομάδα αυτιστικών παιδιών υποδηλώνουν ότι οι αυτοάνοσες διεργασίες έναντι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αποτελούν σημαντικό αιτιολογικό ή εκλυτικό παράγοντα της αυτιστικής διαταραχής. Ενδέχεται να υπάρχει υποομάδα αυτιστικών παιδιών όπου αυτός ο ανοσολογικός μηχανισμός να προεξάρχει ως προς τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου, καθώς όπως έχει ήδη τονιστεί ο αυτισμός είναι διαταραχή με εξαιρετικά υψηλή φαινοτυπική και γενετική ετερογένεια. Απαιτούνται περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες με υποομάδες αυτιστικών παιδιών που θα έχουν κοινά χαρακτηριστικά αλλά και ανάπτυξη ενός πειραματικού μοντέλου για τον καθορισμό τελικά του ρόλου της αυτοανοσίας στην παθολογία του αυτισμού.

Μία ακόμη πτυχή που συμβάλλει στην ανοσολογική αιτιολογία του αυτισμού ότι το γεγονός ότι αρκετοί ιογενείς παράγοντες έχουν συσχετιστεί με αυτιστική συμπεριφορά. Πράγματι, ο ιός της ιλαράς, της ερυθράς, ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (HHV-6), ο ιός της γρίπης, και ο κυτταρομεγαλοϊός έχουν εμπλακεί στην αιτιολογία του αυτισμού (Libbey et al 2005; Hutton 2016; Mawson & Croft 2019). Αυτές οι συσχετίσεις, οι οποίες βέβαια δεν επιβεβαιωμένες για όλα τα αυτιστικά παιδιά, μπορεί να υποδηλώνουν την αδυναμία του ανοσοποιητικού συστήματος των αυτιστικών να εκκρίνουν πλήρως το ιικό φορτίο από τον οργανισμό τους. Αυτό συνάδει με το

εύρημα ότι πράγματι στα αυτιστικά παιδιά έχει ανευρεθεί διαταραχή στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των Τ λεμφοκυττάρων και για τούτο οι αυτιστικοί είναι επιρρεπείς σε επαναλαμβανόμενες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Η αύξηση του λεμφικού ιστού που έχει παρατηρηθεί στους βλεννογόνους των αυτιστικών μπορεί να αντανακλά την παρουσία της αυξημένης τοπικής ανοσολογικής απάντησης εξαιτίας της επίμονης παραμονής του αντιγονικού ερεθίσματος, εν προκειμένω του ιϊκού αντιγόνου. Πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ιογενείς λοιμώξεις της εγκύου πυροδοτούν την έναρξη ανοσολογικής απόκρισης, με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, η οποία όμως μπορεί να είναι καταστροφική για τον αναπτυσσόμενο εμβρυϊκό εγκέφαλο, με αποτέλεσμα διαταραχές στη συμπεριφορά που προσομοιάζουν με τον αυτισμό ή τη σχιζοφρένεια στους ανθρώπους (Guisso et al 2018). Αυτές οι παρατηρήσεις ρίχνουν φως στους μηχανισμούς των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και την αλληλεπίδραση του νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος στην παθολογία των διαταραχών συμπεριφοράς που επάγονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τέλος, είναι γνωστό ότι βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί στην πρόκληση ή υποτροπή αυτοάνοσων νοσημάτων. Στον αυτισμό, ασθενείς με IgG αντισώματα έναντι του ιού της ιλαράς ήταν θετικοί επίσης για αντισώματα έναντι της μυελίνης (MBP) σε ποσοστό 90% και έναντι NAFP σε ποσοστό 73%. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε αυτιστικούς με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του ανθρώπινου ερπητοϊού 6 (HHV 6).

Κανείς δε γνωρίζει σήμερα αν όλες αυτές οι αλλαγές που παρατηρούνται στις κυτοκίνες, στους ανοσολογικούς μεσολαβητές ή Τ λεμφοκύτταρα στο αίμα των αυτιστικών είναι αιτιολογικοί παράγοντες ή επιφαινόμενα ως περιφερικό αποτέλεσμα της καταστροφής του ιστού-στόχου, των παροδικών συνήθων λοιμώξεων ή, ακόμη πιο ενδιαφέρον, να αποτελούν την «ηχώ» λοιμώξεων που έχουν λάβει χώρα πολύ μακριά στο παρελθόν.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ άσθματος-αλλεργιών ή αυτοάνοσων νοσημάτων σε οικογένειες αυτιστικών παιδιών (Theocharides et al 2016).

Όλα τα τούτα οδήγησαν στη δοκιμαστική ανοσοθεραπεία αυτιστικών παιδιών με ενδοφλέβια χορήγηση άνοσης σφαιρίνης ή άλλων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως και πλασμαφαίρεση. Ορισμένα παιδιά παρουσίασαν μερική βελτίωση στη συμπεριφορά, αλλά η επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων κρίνεται αναγκαία με καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες (Melamed et al 2018; Schneider et al 2006; Gupta 2000).

Συνοπτικά, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι υπάρχει δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος σε ορισμένα τουλάχιστον παιδιά με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού. Οι υπεύθυνοι πιθανοί μηχανισμοί είναι η ανώμαλη ανοσολογική απόκριση που παρουσιάζουν τα άτομα αυτά στις διάφορες ιογενείς λοιμώξεις και η εμπλοκή του παράγοντα της αυτοανοσίας στην αυτιστική διαταραχή. Καθένας από αυτούς τους μηχανισμούς εμπλέκεται στον τελικό φαινότυπο του αυτισμού είτε σε μία υποομάδα παιδιών, είτε σε όλα τα παιδιά μεν, αλλά σε ποικίλο βαθμό. Η σύνδεση ανάμεσα στο νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτή. Συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος παίζουν ρόλο

στην πρώιμη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και επηρεάζουν τα μοντέλα συμπεριφοράς. Πολλά νευροπεπίδια και νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Από την άλλη, γενετικοί παράγοντες συν-καθορίζουν το πώς μία αυξημένη ή παρεκτραπέυσα ανοσολογική απόκριση θα επηρεάσει το αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα ενός παιδιού (ιδίως όταν βρίσκεται στις κρίσιμες περιόδους-παράθυρα) και για τούτο προκύπτουν και τόσο πολλοί φαινότυποι αυτιστικής διαταραχής. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες, καλύτερα οργανωμένες, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και καλύτερα σχεδιασμένη ομάδα ελέγχου, για να ξεκαθαρίσει ο ρόλος της μεγαλύτερης συνιστώσας στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού, δηλαδή του ανοσοποιητικού συστήματος.

Πρόγνωση & έκβαση του αυτισμού

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού δεν έχουν πλήρη και άμεση αποκατάσταση και θεραπεία. Τουναντίον θεωρούνται δια βίου διαταραχές, αν και η σοβαρότητα των γνωστικών, γλωσσολογικών, επικοινωνιακών και προσαρμοστικών μειονεξιών ποικίλουν σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των αυτιστικών παιδιών αλλά και στα ίδια παιδιά κατά τη διαδρομή του χρόνου. Βέβαια η έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση βελτιώνουν την πρόγνωση. Μελέτες πριν από την ευρεία εφαρμογή των πρώιμων συμπεριφορικών προγραμμάτων παρέμβασης έδειξαν ότι ποσοστό 58-78% των αυτιστικών ενηλίκων είχαν πτωχή πρόγνωση, με την έννοια της μη επίτευξης ανεξάρτητης διαβίωσης, εκπαιδευτικών στόχων, εργασιακής απασχόλησης και διαπροσωπικών σχέσεων. Ποσοστό περίπου 15% των αυτιστικών κατακτούν ικανοποιητικό βαθμό αυτοεξυπηρέτησης ως ενήλικες και ένα άλλο ποσοστό 15-20% είναι ικανό να λειτουργεί σε αποδεκτό επίπεδο με περιοδική υποστήριξη. Τα συμπτώματα αλλάζουν με την πάροδο της ηλικίας (Seltzer et al 2004) και η αυτοεξυπηρέτηση και η ανεξαρτησία είναι ο κύριος σκοπός όλων των θεραπευτικών προγραμμάτων που προτείνονται.

Η ετερογένεια ως χαρακτηριστικό διέπει τον αυτισμό όχι μόνο στην αιτιολογία του αλλά και στην πρόγνωση και φυσική πορεία της διαταραχής (Fountain, Winter & Bearman 2012; Gotham, Pickles & Lord 2012). Έτσι ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 3% και 25% τα αυτιστικά παιδιά μπορεί να απωλέσουν τη διάγνωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού και να παρουσιάζουν ανάπτυξη εντός φυσιολογικών ορίων όσον αφορά τις γνωστικές, προσαρμοστικές και κοινωνικές τους δεξιότητες, αν και ποτέ δε φθάνουν σε επίπεδα πλήρους φυσιολογικής ανάπτυξης (Farley et al 2009; Fein et al 2013; Helt et al 2008). Τα παραπάνω υποδηλώνουν τον υψηλό βαθμό πλαστικότητας που παρουσιάζει ο εγκέφαλος κατά τη βρεφονηπιακή ζωή καθώς και

τις υψηλές δυνατότητες αυτοθεραπείας στη διάρκεια της ζωής. Υπολειμματικά στοιχεία στην ανάπτυξη μπορεί να αφορούν συμπτώματα που εντάσσονται στο φάσμα της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας, τικς, κατάθλιψη ή ψυχιατρικές διαταραχές, αγχώδη νεύρωση, αγοραφοβία ή δυσκολία στις υψηλού επιπέδου σύνθετες κοινωνικές και γλωσσικές δεξιότητες (Elder et al 2008; Kelley et al 2006).

Παράγοντες με προγνωστική αξία ως προς την αποκατάσταση της αυτιστικής διαταραχής είναι η υψηλή νοημοσύνη ($IQ > 70$), η επικοινωνιακός λόγος (και μάλιστα η γλωσσική ικανότητα στην ηλικία των 3 ετών αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την έκβαση στην ηλικία των 9 ετών – σε κάθε περίπτωση η ύπαρξη επικοινωνιακού λόγου στην ηλικία των 6 ετών είναι θετικός προγνωστικός δείκτης), η καλή κινητική ανάπτυξη, η λεκτική και κινητική απομίμηση, αλλά όχι η συνολική σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Luyster et al 2007). Η πρόωμη ηλικία διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης και η διάγνωση του συνδρόμου Asperger αποτελούν επίσης ευνοϊκούς παράγοντες, όπως και η γρήγορη ανταπόκριση στην εφαρμογή οποιουδήποτε θεραπευτικού συμπεριφορικού προγράμματος (Helt et al 2008). Η παρουσία, επίσης, νοητικής υστέρησης και γενετικών συνδρόμων (συγγενής ερυθρά, οξώδης σκλήρυνση, σύνδρομο εύθραυστου X, σύνδρομο Down) είναι μη ευνοϊκοί παράγοντες στην εξέλιξη της διαταραχής, ενώ η περίμετρος της κεφαλής του αυτιστικού παιδιού δεν έχει προγνωστική αξία (Elder et al 2008). Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυτιστικά παιδιά που παρουσιάζουν καλή έκβαση έχουν το ίδιο πρότυπο αύξησης της περιμέτρου της κεφαλής όπως και αυτά με την εμμονή της αυτιστικής διαταραχής, δηλαδή φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση, αύξηση μέχρι την ηλικία των 12 μηνών ζωής περίπου και στη συνέχεια πτώση στο ρυθμό αύξησης. Όμως, είναι χαρακτηριστικό ότι τα αυτιστικά παιδιά που δεν αποκαθίστανται παρουσιάζουν αύξηση στο βάρος και μήκος σώματος κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών ζωής παρόμοια με την αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής, ενώ τα αυτιστικά παιδιά με την καλή έκβαση παρουσιάζουν αύξηση στις δύο αυτές παραμέτρους παρόμοια με τα φυσιολογικά παιδιά. Η πρόωμη εμφάνιση σπασμών, και μάλιστα κατά τη βρεφική ηλικία και οι ανθεκτικοί στη θεραπεία σπασμοί αποτελούν δυσμενές προγνωστικό σημείο (Saemundsen et al 2007a). Η συνύπαρξη αισθητηριακών διαταραχών (π.χ μειωμένη ακουστική οξύτητα) μαζί με τη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα αποκατάστασης.

Τέλος, η παρουσία επαναλαμβανόμενων/στερεότυπων συμπεριφορών και όχι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων στις κοινωνικές και επικοινωνιακές δεξιότητες είναι επίσης πτωχός προγνωστικός παράγοντας στην έκβαση της αυτιστικής διαταραχής.

Παράγοντες που υπαινίσσονται καλή πρόγνωση είναι η παρουσία επικοινωνιακού λόγου (και όχι μόνο η παραγωγή ηχητικού λόγου) στην ηλικία περίπου των 5-6 ετών (Sutera et al 2007; Charman et al 2003). Η συνολική ικανότητα στο γνωστικό επίπεδο επίσης είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για θετική έκβαση. Η συνηθέστερη εξέλιξη είναι ότι οι δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση των προσχολικών ετών συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας. Βέβαια υπάρχουν ερευνητές, όπως ο Wing, που σε μελέτες του έχει περιγράψει χαρακτηριστική βελτίωση στις κοινωνικές δεξιότητες αυτιστικών με την πάροδο του χρόνου. Από την άλλη, ο Kanner παρατήρησε ότι κατά την εφηβική ηλικία μερικά άτομα ανακτούν σε σημαντικό βαθμό αρκετές δεξιότητες ενώ άλλα τουναντίον χάνουν ικανότητες στη συμπεριφορά που κατείχαν.

Ποσοστό μεταξύ 75-95% των παιδιών που διαγνώστηκαν ως αυτιστικά πριν την ηλικία των 3 ετών, διατηρούσαν τη διάγνωση αυτή σε μετέπειτα επανεκτίμησή τους (Lord et al 2006).

Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτιστικά παιδιά με το ίδιο πρότυπο συμπεριφοράς ανταποκρίνονται τελείως διαφορετικά σε όμοιες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Από την άλλη, έχει φανεί ότι τα αυτιστικά άτομα έχουν υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με τα μη αυτιστικά του ίδιου φύλου και ηλικίας κατά 2,8 φορές (95% CI 1.8-4.2) (Woolfenden et al 2012), γεγονός που αποδίδεται κατά κύριο λόγο στις παθολογικές καταστάσεις (συν-νοσηρότητα) που συνυπάρχουν με την αυτιστική διαταραχή και ήδη αναφέρθηκαν και όχι σε αυτή καθ' εαυτή την αυτιστική διαταραχή (Jones et al 2016; Cashin et al 2018).

Τέλος, πρόκληση είναι η μετάβαση του αυτιστικού ατόμου από την παιδική ηλικία προς την εφηβεία και την ενηλικίωση, αναπτυξιακά στάδια κατά τα οποία ουσιαστικά «χάνεται» η υποστήριξη από το σχολείο και παράλληλα δεν είναι επαρκείς οι υπηρεσίες ψυχοδιανοητικά προβλήματα ενηλίκων. Ο μέσος όρος των ενηλίκων αυτιστικών που απασχολούνται εργασιακά (ολικώς ή μερικώς) ή βρίσκονται σε εκπαιδευτικά προγράμματα υπολογίζεται σε περίπου 46%, (Howlin & Moss 2012) ενώ

λίγα γνωρίζουμε για το πώς τα αυτιστικά άτομα διάγουν τα περαιτέρω χρόνια ζωής τους (Happe & Charlton 2012; Wright et al 2019).

Θεραπευτικές παρεμβάσεις στον αυτισμό

Η θεραπευτική παρέμβαση στον αυτισμό πρέπει να είναι εξατομικευμένη και διεπιστημονική. Στόχος είναι να μεγιστοποιηθεί η λειτουργική ανεξαρτησία και η ποιότητα ζωής του ατόμου μέσα από την ανάπτυξη και τη μάθηση, να βελτιωθούν οι κοινωνικές δεξιότητες και η επικοινωνία, να μειωθούν οι μειονεξίες και η συννοσηρότητα, να προαχθεί η αυτονομία και να παρασχεθεί υποστήριξη στις οικογένειες.

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαταραχής αυτιστικού φάσματος μεγάλη σημασία έχει η έγκαιρη αναγνώριση των παιδιών με το πρόβλημα για πρόωπη παρέμβαση, όταν ο εγκέφαλος διατηρεί ακόμη την «πλαστικότητα» του (Howlin, Magiati & Charman 2009).

Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για τον αυτισμό και καμία θεραπεία δεν είναι κατάλληλη για όλους.

Συμπεριφορικές παρεμβάσεις

Η αντιμετώπιση των αυτιστικών διαταραχών είναι κατά κύριο λόγο εκπαιδευτική και συμπεριφορική (Dawson and Burner 2011; Vismara and Rogers 2010; Maglione et al 2012). Οι στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν τη βοήθεια στην ανάπτυξη λειτουργικών ικανοτήτων και μεγιστοποίηση του δυναμικού του παιδιού αλλά και τον περιορισμό των διαφόρων παθολογικών συμπεριφορών που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργικότητα. Απαιτείται πρόωπη, εντατική, δομημένη και στοχοποιημένη εκπαιδευτική παρέμβαση καθώς και επιπρόσθετες θεραπείες αποκατάστασης (π.χ εργοθεραπεία, λογοθεραπεία) (Dawson et al 2012). Σκόπιμη είναι η κατανομή των ασθενών σε ομοειδείς ομάδες, ενώ η παρέμβαση πρέπει να εξατομικεύεται και να εφαρμόζεται από θεραπευτές διαφόρων ειδικοτήτων. Πιστεύεται ότι πρέπει να υπάρχει συντονιστής της θεραπευτικής αυτής παρέμβασης. Ο συντονιστής πρέπει να αξιολογεί την απόδοση της παρέμβασης και να την τροποποιεί ανάλογα. Υποστηρίζεται ότι ενδεχομένως το ρόλο αυτό μπορεί να παίξει κατάλληλα εκπαιδευμένος παιδοψυχίατρος. Η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να αρχίζει νωρίς, χωρίς πολλές φορές να περιμένουμε την τελική διάγνωση, η οποία μπορεί να καθυστερήσει, και να είναι εντατική (Myers et al 2007).

Συνήθως απαιτούνται εντατικές συνεδρίες για τουλάχιστον 25 ώρες την εβδομάδα (συνήθως 20-40 ώρες/εβδομάδα), στις οποίες το παιδί μαθαίνει να συμμετέχει σε οργανωμένες καθημερινές δραστηριότητες και διδάσκεται κινήσεις, νοηματική γλώσσα και προγράμματα επικοινωνίας με εικόνες που στόχο έχουν να μεταβάλουν τη διαταραγμένη συμπεριφορά του και να προάγουν την επικοινωνία του και την κοινωνικότητά του.

Η συμμετοχή των γονέων στα προγράμματα αντιμετώπισης των παιδιών με αυτιστικές διαταραχές είναι καθοριστικής σημασίας και αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο πάνω στον οποίο στηρίζεται η ποιότητα ζωής των παιδιών αυτών και των οικογενειών τους (Dawson and Burner 2011; Maglione et al 2012).

Έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι, η έγκαιρη και εντατική θεραπευτική παρέμβαση οδηγεί στην πλήρη αποκατάσταση του ποσοστού 30-40% των παιδιών με διαταραχές αυτιστικού τύπου.

Μερικές από τις συμπεριφορικές και εκπαιδευτικές παρεμβάσεις που ακολουθούνται είναι οι ακόλουθες:

A. Στρατηγικές για προαγωγή απόκτησης γνώσεων.

Applied behavior analysis (ABA)

Early Start Denver Model (ESDM)

Discrete Trial Teaching (DDT)

Analysis of Verbal Behavior (VB)

Pivotal Response Training (PRT)

B. Παρεμβάσεις με αναπτυξιακές τεχνικές

Floor Time

TEACC (Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children) (Callahan et al 2010).

Picture Exchange Communication System

Parent-mediated early intervention

Γ. Λογοθεραπεία, εργοθεραπεία, ανάπτυξη κοινωνικών δεξιοτήτων

Φαρμακοθεραπεία του αυτισμού

Παρότι ο αυτισμός είναι διαταραχή με βιολογική βάση είναι φανερό ότι οι περισσότερο αποτελεσματικές παρεμβάσεις είναι συμπεριφορικές και εκπαιδευτικές. Σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί φαρμακοθεραπεία για τη βελτίωση των διαταραχών συμπεριφοράς, ενώ η βελτίωση που μπορεί να προσφέρουν στην κοινωνική επικοινωνία είναι μηδαμινή ή αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, πειραματικές μελέτες με τη χρήση φαρμάκων όπως η ωκυτοκίνη, χολινεργικών και γλουταμινεργικών παραγόντων είναι σε εξέλιξη (Farmer, Thurm & Grant 2013) παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πολύ λίγες αξιόλογες μελέτες που να αξιολογούν τα αποτελέσματα μιας τέτοιας παρέμβασης.

Βεβαίως, περίπου το 80% των αυτιστικών παιδιών με συν-νοσηρότητα έχει βρεθεί ότι μπορεί να λαμβάνουν τουλάχιστον 1 φάρμακο (Coury et al 2012) και αυτό συμβαίνει για την αντιμετώπιση της ευερεθιστότητας, της επιθετικότητας, των αυτοτραυματισμών, της έλλειψης προσοχής και της υπερκινητικότητας, που μπορεί να παρουσιάζουν.

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί αντικαταθλιπτικά, ψυχοδιεγερτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά και αγχολυτικά φάρμακα (King & Bostic 2006). Ειδικότερα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η μεθυλφαινυδάτη για τη μείωση της υπερκινητικότητας και της διάσπασης προσοχής (Posey et al 2007; Nickels et al 2008) (στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται η αϋπνία, η μειωμένη όρεξη, η απώλεια βάρους, η κεφαλαλγία και η ευερεθιστότητα), τα αντικαταθλιπτικά και η αλοπεριδόλη παλαιότερα και η ρισπεριδόνη (McCracken et al 2002) και αριπιπραζόλη (Marcus et al 2009) πιο πρόσφατα για τη μείωση των εμμονών, των στερεοτυπιών και της επιθετικότητας (με ανεπιθύμητες ενέργειες την αύξηση βάρους, την καταστολή, εξωπυραμидικά συμπτώματα και υπερπρολακτιναιμία) (Politte & McDougle 2013) καθώς και τα αγχολυτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα, όταν υπάρχουν ειδικές ενδείξεις (Mahajan et al 2012; McPheeters et al 2011; Mandell et al 2008). Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου πρέπει να είναι προσεκτική και η δόση του να ρυθμίζεται σταδιακά, λαμβανομένων υπόψη των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρόνιας χορήγησης. Τελευταία, δε, έχουν χρησιμοποιηθεί εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (citalopram, escitalopram, fluoxetine, atomoxetine και άλλα) για τη μείωση των στερεοτυπιών και επαναλαμβανόμενων κινήσεων και τα αποτελέσματα είναι υπό διερεύνηση (Harfterkamp et al 2012; McPheeters et al 2011; Mahajan et al 2012; Kolevzon, Mathewson & Hollander 2006), αν και στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται γαστρεντερικές διαταραχές και άγχος. Τέλος, α-αδρενεργικοί αγωνιστές (guanfacine & clonidine) έχουν χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικές θεραπείες ή ως μονοθεραπεία στις περιπτώσεις διάσπασης προσοχής/υπερκινητικότητας των αυτιστικών παιδιών (Siegel & Beaulieu 2012; Mahajan et al 2012).

Επίσης, συχνά οι οικογένειες των αυτιστικών παιδιών απευθύνονται σε εναλλακτικές μορφές θεραπείας, βιολογικές (π.χ συμπληρώματα βιταμινών και ιχνοστοιχείων, μελατονίνη, ω-3 λιπαρά οξέα, δίαιτα ελεύθερη γλουτένης ή/και καζεΐνης, σεκετίνη, χηλικοί παράγοντες, υπερβαρικό οξυγόνο, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, αντιμυκητιασικοί παράγοντες) ή μη βιολογικές (χειροπρακτική, κρανιοϊερή θεραπεία, γιόγκα, μασάζ, ρέϊκι, κ.ά) (Anagnostou & Hansen 2011; Akins, Angkustsiri & Hansen 2010; Krisnaswami et al 2011; Levy & Hyman 2008), χωρίς όμως αποδεδειγμένο όφελος.

Παρακεταμόλη & αυτισμός

Χρήση Παρακεταμόλης και αυτισμός

Κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) με την εκδήλωση διαταραχών του φάσματος του αυτισμού, ενώ επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποτύχει να συνδυάσουν τους δύο αυτούς παράγοντες. Για τούτο και ορισμένοι προσπάθησαν να μελετήσουν ορισμένους άλλους παράγοντες που να σχετίζονται με το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) ή το χρόνο διενέργειας του συγκεκριμένου εμβολιασμού (Schultz, Klonoff-Cohen & Wingard 2008; Good 2009; Parker et al 2017).

Δεδομένου ότι οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα παιδιά μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) είναι ο πυρετός (5-15%) και το εξάνθημα (5%) και η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη) είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση τέτοιων αντιδράσεων μετά τη διενέργεια του εμβολιασμού, διερευνήθηκε κατά πόσο ο φαινότυπος του «παλινδρομητικού» αυτισμού μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση της παρακεταμόλης.

Η στοιχειοθέτηση αυτής της υπόθεσης ενισχύθηκε και από την παρατήρηση ότι η επίπτωση του αυτισμού ήταν σαφώς αυξανόμενη ειδικά από τη δεκαετία του 1980, οπότε η παρακεταμόλη άρχισε να αντικαθιστά την ασπιρίνη στις ηλικιακές ομάδες των βρεφών και των νηπίων, λόγω του κινδύνου του συνδρόμου Reye (ηπατική εγκεφαλοπάθεια μετά ιογενή λοίμωξη) που συνόδευε την τελευταία. Επίσης, μέχρι το 1980, περίπου το 50-60% των αυτιστικών ήταν παθολογικά από τη γέννηση και το 40-50% παλινδρομούσαν σε αυτιστική συμπεριφορά περίπου στους 18 μήνες ζωής. Περίπου το 1980 αυτά τα δεδομένα άρχισαν να αλλάζουν και το 1995 η επίπτωση του αυτισμού ήταν περίπου δέκα φορές υψηλότερη. Επιπλέον, ενώ τα αυτιστικά παιδιά που παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα ήδη από τη γέννηση αυξήθηκαν κατά 3 έως 4 φορές, ο τύπος του αυτισμού με ηλικία εμφάνισης τους 18 περίπου μήνες ζωής εκτοξεύθηκε σε επίπεδα δέκα φορές υψηλότερα από ότι το 1980. Αυτό οδήγησε στην κατεύθυνση αναζήτησης ενός παράγοντα που επηρέαζε την όλη κλινική εικόνα.

Από την άλλη, υπήρχε η γνώση από προηγούμενη μελέτη ότι ορισμένα παιδιά με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού και αρκετά χαμηλό επίπεδο λειτουργικών ικανοτήτων φαίνεται να έχουν μειονεξία κατά τη σουλφουρίωση (sulfation), η οποία οδηγεί σε διαφορετικό τρόπο μεταβολισμού της παρακεταμόλης σε αυτά, σε σύγκριση με τα μη αυτιστικά παιδιά (Alberti et al 1999; Waring & Klovrsza 2000). Αξίζει να αναφερθεί ότι η σουλφουρίωση (sulfation) είναι ο κύριος τρόπος αποτοξίνωσης του οργανισμού από την παρακεταμόλη σε παιδιά ηλικίας μικρότερης από τα 10 έτη ζωής. Το ήπαρ χρησιμοποιεί θείο προερχόμενο από το αμινοξύ κυστεΐνη με σκοπό να μετατρέψει ποικίλες ουσίες σε υδατοδιαλυτές και επομένως ικανές προς απέκκριση. Το ήπαρ, επίσης, χρησιμοποιεί την κυστεΐνη για να συνθέσει την αντιοξειδωτική γλουταθειόνη, όπως επίσης μεταλλοθειονίνη, η οποία μεταφέρει ψευδάργυρο και

χαλκό και δεσμεύει υδράργυρο και άλλα τοξικά μέταλλα. Η αποτοξινωτική ικανότητα του ήπατος είναι προβληματική σε όλα σχεδόν τα αυτιστικά παιδιά.

Η προαναφερόμενη διαφορά στο μεταβολισμό της παρακεταμόλης μεταξύ αυτιστικών και μη αυτιστικών παιδιών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), ενός δευτερεύοντος τοξικού παραγώγου του μεταβολισμού της ακεταμινοφαίνης. Το τοξικό αυτό παράγωγο αποτοξινώνεται από τον οργανισμό μέσω της γλουταθειόνης και μπορεί να αυξηθεί στον οργανισμό όταν η συχνή χορήγηση παρακεταμόλης εξαντλήσει τα αποθέματα του ήπατος τόσο σε θειώδες υπόστρωμα όσο και σε γλουταθειόνη. Το NAPQI μπορεί να εμποδίζει τη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό με MMR και να επιταχύνει την εκτροπή προς την αυτιστική συμπεριφορά στα προδιατεθειμένα παιδιά, ή μπορεί να ασκεί απευθείας νευροτοξική δράση ή ακόμη και η ίδια η ακεταμινοφαίνη να παρουσιάζει τοξική δράση στα εγκεφαλικά κύτταρα (James et al 2005).

Τα αυτιστικά παιδιά έχουν μικρότερη ικανότητα σε σύγκριση με τα υγιή, στο να δεσμεύουν φαινολικά και αμινικά παράγωγα με θείο, γεγονός που οδηγεί στη συσσώρευση στον εγκέφαλο κατεχολαμινικών νευροδιαβιβαστών που δεν έχουν μεταβολιστεί (ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη), με αποτέλεσμα αυτά να ασκούν νευροτοξική δράση.

Μελέτες έχουν δείξει σημαντικά μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα μεθειονίνης, κυστεΐνης, γλουταθειόνης και μειωμένη ικανότητα μεθυλίωσης σε αυτιστικά παιδιά. Για αυτό και προτείνεται ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης Β6 και μαγνησίου ωφελούν τα αυτιστικά παιδιά κυρίως λόγω του ότι η βιοενεργή μορφή της βιταμίνης Β6 είναι απαραίτητη για τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεΐνη. Μελέτες σε αυτιστικά παιδιά έχουν αποκαλύψει σημαντικά χαμηλά επίπεδα μεθειονίνης, κυστεΐνης (σε ποσοστό μεγαλύτερο από 65%), και γλουταθειόνης, και μειωμένη ικανότητα μεθυλίωσης, αλλά και υψηλότερα επίπεδα δεϋδροεπιανδροστερόνης (DHEA), (που αποτελεί πρόδρομη ουσία ανδρογόνων και οιστρογόνων) και τεστοστερόνης (Croonenberghs et al 2008). Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) μπορεί να μεταβολιστεί σε ανδροστενδιόνη και ακολούθως σε τεστοστερόνη ή μπορεί να μετατραπεί σε θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S). Επειδή η πρόσληψη αυτής της θειϊκής ρίζας απαιτεί την παρουσία γλουταθειόνης ως βοηθητικό παράγοντα, μικρότερα ποσά DHEA μετατρέπονται σε DHEA-S και περισσότερα σε ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα στο πλάσμα των αυτιστικών ενηλίκων να ανευρίσκονται χαμηλά επίπεδα DHEA-S και υψηλή αναλογία κορτιζόλης προς DHEA-S. Η παρακεταμόλη μπορεί να εξαντλήσει το υπόστρωμα θείου του οργανισμού (χορηγούμενη είτε στην έγκυο μητέρα είτε στο βρέφος αργότερα για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των εμβολιασμών) και να οδηγήσει σε παρόμοια αποτελέσματα, δηλαδή μειωμένα οιστρογόνα και αυξημένη τεστοστερόνη. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει γιατί τα αυτιστικά παιδιά έχουν μικρότερο εγκέφαλο κατά τη γέννηση (ανεπάρκεια οιστρογόνων, τα οποία είναι απαραίτητα για εμβρυϊκή ανάπτυξη και ωρίμανση) και ακολούθως μία παρατεινόμενη και επιταχυνόμενη αυξητική έκρηξη στους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση (αυξημένα

επίπεδα ανδρογόνων). Εξάλλου το μεσολόβιο (ανατομική δομή του εγκεφάλου του οποίου η ανάπτυξη είναι οιστρογονοεξαρτώμενη) έχει βρεθεί να είναι συγκριτικά μικρότερο σε αυτιστικά παιδιά, ενώ η αμυγδαλή (ανατομική δομή του εγκεφάλου που εξαρτάται από τα ανδρογόνα) είναι μεγαλύτερη στα αυτιστικά παιδιά σε σύγκριση με τα υγιή.

Τα παιδιά με αυτισμό συχνά έχουν χαμηλά επίπεδα θείου στο πλάσμα το οποίο οδηγεί σε αντίδρασης σύζευξης με το θείο. Επιπλέον, στις χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως και στον αυτισμό, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), ο οποίος μειώνει την παραγωγή θείου. Το θείο επιπλέον χρειάζεται σε πολλά βιοχημικά μονοπάτια και είναι ιδιαίτερα απαραίτητο στη δομή και ανάπτυξη του εγκεφάλου (Deth et al 2008).

Το αποτέλεσμα ήταν ότι ο συνδυασμός της διενέργειας του εμβολιασμού έναντι της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας και η χορήγηση παρακεταμόλης για την αντιμετώπιση των μετά τον εμβολιασμό αντιδράσεων είναι παράγοντας κινδύνου για αυτιστική διαταραχή. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα παιδιά με αυτιστική διαταραχή είχαν περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (πυρετός, πόνος) μετά το διενέργεια εμβολιασμού με το εμβόλιο της ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας (MMR) και ήταν περισσότερο πιθανό να τους χορηγηθεί παρακεταμόλη (παρά κάποιο άλλο φάρμακο) για αυτές τις αντιδράσεις. Συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου, τα παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών με αυτιστική διαταραχή ήταν οκτώ φορές περισσότερο πιθανό να είναι άρρωστα μετά το εμβόλιο MMR και έξι φορές περισσότερο πιθανό να έχουν λάβει παρακεταμόλη. Συνυπάρχουσα ασθένεια μαζί με τη διενέργεια του MMR εμβολιασμού ήταν εννέα φορές περισσότερο πιθανό να παρατηρηθεί στα αυτιστικά παιδιά συνολικά και δεκαεπτά φορές περισσότερο πιθανό να παρατηρηθεί στα παιδιά με το λεγόμενο «παλινδρομητικό» αυτισμό. Καταληκτικά, η παρακεταμόλη καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα το παιδί να αρρωσταίνει όλο και περισσότερο και να χρειάζεται να λάβει όλο και περισσότερο παρακεταμόλη, και από την άλλη, αποστραγγίζει το ήπαρ από τα αποθέματα των αποτοξινωτικών παραγόντων που διαθέτει, με αποτέλεσμα η παρακεταμόλη να φθάνει σε τοξικά επίπεδα στον οργανισμό. Η παρακεταμόλη που λαμβάνει η μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προδιαθέτει σε εμφάνιση αυτισμού κατά τη γέννηση, ενώ η παρακεταμόλη που δίδεται στο παιδί μετά τη γέννηση (π.χ για ανεπιθύμητες ενέργειες εμβολιασμών) μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση του «παλινδρομητικού» αυτισμού.

Βέβαια οι πρακτικές εμβολιασμού ποικίλουν σε όλο τον κόσμο και καθώς η συγκεκριμένη μελέτη διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες.

Καταστολή του πυρετού με τη χορήγηση αντιπυρετικών και αυτισμός

Η καταστολή του πυρετού εξουδετερώνει ή αποδυναμώνει διαδικασίες οι οποίες έχουν αναπτυχθεί στο πέρασμα χιλιάδων ετών με σκοπό την προστασία έναντι μικροβιακών και άλλων λοιμώξεων. Ανοσολογικοί μηχανισμοί στο κεντρικό νευρικό

σύστημα είναι μέρος αυτού του προστατευτικού μηχανισμού. Η χορήγηση των αντιπυρετικών πιθανώς παρεμβαίνει στη φυσιολογική ανοσολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, οδηγώντας σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως είναι ο αυτισμός, σε ορισμένα γενετικά και ανοσολογικά προδιατεθειμένα άτομα. Οι επιδράσεις αυτές μπορεί να συμβαίνουν στην πρώιμη βρεφική/παιδική ηλικία ή ακόμη και στην ενδομήτρια ζωή, οπότε το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ταχέως αναπτυσσόμενο και εξελισσόμενο και κατά συνέπεια ιδιαίτερα ευάλωτο. Η λοίμωξη της μητέρας-εγκύου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νευροαναπτυξιακές διαταραχές του παιδιού της, συμπεριλαμβανομένου του αυτισμού (Horning et al 1999; Patterson 2002; Pletnikov et al 2002). Έχει δειχθεί στα ποντίκια ότι η έκθεση της μητέρας σε λοιμογόνους παράγοντες τροποποιεί τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο εμβρυϊκό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου. Πιθανολογείται ότι αυτές οι αλλαγές έχουν σημαντική επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (Schepanski et al 2018; Urakudo et al 2001).

Υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη χρήση των αντιπυρετικών και μάλιστα της παρακεταμόλης σχετικά με την εμφάνιση του αυτισμού. Αξίζει να αναφερθεί ότι η παρακεταμόλη παρεμβαίνει στα επίπεδα της ιντερλευκίνης IL-6 (44), όπως επίσης και στην απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNFα (Nastevska et al 1999), στις ίδιες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, δηλαδή, που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Η χρήση των αντιπυρετικών για την καταστολή του πυρετού οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα σε κουνέλια που έχουν προσβληθεί από βακτηριδιακή λοίμωξη (Vaughn et al 1980) και αυξημένο πολλαπλασιασμό του ιού της ινφλουένζας σε κουνάβια (Husseini et al 1982).

Επίσης, πληθαίνουν οι αναφορές της βλαπτικής επίδρασης των αντιπυρετικών για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων (Eyers et al 2010; Fowler 2004).

Ανοσοτροποποίηση/ανοσοκαταστολή και παρακεταμόλη

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η παρακεταμόλη πιθανά έχει εκτός από παρακεταμόλη έχει ανοσοτροποποιητική/ανοσοκατασταλτική δράση, μήπως η καταστολή του πυρετού είναι φαινότυπος ανοσιακής δυσλειτουργίας; Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί ότι η παρακεταμόλη όταν προστέθηκε άμεσα σε καλλιέργειες κυττάρων σπληνός προκάλεσε *in vitro* αναστολή της αντισωματικής απάντησης χωρίς να επηρεάσει την βιωσιμότητα των κυττάρων (Yamaura et al 2002). Άλλες ανοσολογικές επιδράσεις της παρακεταμόλης περιλαμβάνουν την εξασθένηση της απελευθέρωσης του παράγοντα TNFα (Nastevska et al 1999) και την δεκαπλάσια έως εικοσαπλάσια αύξηση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP-1) και του υποδοχέα των χημειοκινών (CCR) από τα κύτταρα Kupffer του ήπατος (μακροφάγα) (Dambach et al 2002). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η παρακεταμόλη έχει άμεση ανοσοτροποποιητική δράση.

Επιπλέον, σημαντική μελέτη (Prymula et al 2009) έδειξε ότι παιδιά που εμβολιάστηκαν ενδομυϊκά με το 10-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο σε συνδυασμό με το εξαδύναμο εμβόλιο έναντι διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτου-πολιομυελίτιδας-

αιμοφίλου ινφλουένζας-ηπατίτιδας Β και από του στόματος εμβόλιο έναντι του ροταϊού και έλαβαν προληπτικά παρακεταμόλη (ανά 4-6 ώρες τις πρώτες 24 ώρες από τον εμβολιασμό) για το ενδεχόμενο ανάπτυξης πυρετού, παρουσίασαν μειωμένο τίτλο αντισωμάτων σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, σε σχέση με τα παιδιά που δεν είχαν λάβει παρακεταμόλη προληπτικά. Μάλιστα ο μειωμένος αντισωματικός τίτλος παρέμενε ακόμη και μετά από επαναληπτική δόση αυτών των εμβολίων. Το παραπάνω εύρημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό, δεν έχει αποτυπωθεί ποτέ στο παρελθόν και υποδηλώνει ότι η παρακεταμόλη παρεμβαίνει στην ανοσογονικότητα και άρα έχει πιθανώς ανοσοτροποποιητική δράση (Hanson 1997). Οι ερευνητές πιθανολογούν ότι η παρέμβαση αυτή της παρακεταμόλης στην ανοσολογική απόκριση ενδεχομένως προκύπτει από αντιφλεγμονώδη δράση της τελευταίας (Roberts 1991).

Οι κυτταρικές μεσολαβούμενες αποκρίσεις εξαρτώνται σε υψηλό βαθμό από τη θερμοκρασία και η εξάλειψη της πυρετικής αντίδρασης μετά τον εμβολιασμό μπορεί να μειώνει τη δραστηριότητά τους. Είναι σημαντικό επίσης, ότι τα παιδιά που έλαβαν προληπτικά παρακεταμόλη, παρουσίασαν μειωμένη ανοσογονικότητα ως προς τα εμβόλια, ανεξάρτητα από το αν ανέπτυξαν τελικά πυρετό ή όχι μετά τον εμβολιασμό. Αυτό υποδηλώνει ότι η παρακεταμόλη έχει άμεση (και όχι έμμεση) επίδραση στην κυτταρική ανοσία. Ενεργεί ως εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης-2, η οποία εκκρίνεται από τα ανθρώπινα Β κύτταρα και είναι απαραίτητη για τη μέγιστη παραγωγή αντισωμάτων (Ryan et al 2005). Ωστόσο, οι κυτταρικές μεσολαβούμενες αντιδράσεις αναπτύσσονται στη διάρκεια ημερών και εβδομάδων, ενώ η παρακεταμόλη χορηγήθηκε μόνο για ένα 24ωρο και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 1,7 ώρες (Graham & Scott 2005). Η προφυλακτική χορήγηση παρακεταμόλης πιθανώς παρεμβαίνει στις πρώιμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δενδριτικών, των Β και των Τ κυττάρων μέσω μείωσης των φλεγμονωδών σημάτων στην περιοχή της ένεσης (Chen et al 2009). Το γεγονός ότι η δράση της παρακεταμόλης είναι αρκετά ενωρίς στην ανοσολογική απόκριση υποστηρίζεται και από το ότι ο τίτλος των αντισωμάτων δε βελτιώθηκε ούτε μετά επαναληπτικό εμβολιασμό.

Αυτή η απευθείας σύνδεση της παρακεταμόλης με την ανοσιακή απάντηση (ένα είδος ανοσοκαταστολής) εγείρει πολλούς προβληματισμούς για τη χρήση της. Ενδιαφέρον θα ήταν να μετρηθεί η ανοσογονικότητα ως προς τα διάφορα εμβόλια των αυτιστικών παιδιών και η χρήση παρακεταμόλης σε αυτά. Επιπλέον έχουμε ακόμη μία απόδειξη ότι η καταστολή του πυρετού παρεμβαίνει στη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος.

Σύστημα ενδογενών οπιοειδών, αυτισμός και καταστολή του πυρετού μέσω παρακεταμόλης

Από την άλλη, είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί και μια ακόμη πτυχή της παρακεταμόλης σε σχέση με τον αυτισμό. Πρόσφατα ανεξάρτητοι ερευνητές (Hogstatt et al 2005; Bertolini et al 2006; Mallet et al 2008) έχουν δείξει ότι η αναλγητική δράση της παρακεταμόλης οφείλεται στην ενεργοποίηση οπιοειδών υποδοχέων στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα των ενδογενών οπιοειδών τα οποία έχουν αναλγητική δράση. Τόσο τα οπιοειδή (cannabinoids) όσο και

η παρακεταμόλη έχουν αναλγητική δράση και προκαλούν πτώση της θερμοκρασίας του σώματος. Οι ερευνητές έχουν δείξει ότι ο αποκλεισμός των οπιοειδών υποδοχέων-1 αναστέλλει πλήρως την αναλγητική δράση της παρακεταμόλης.

Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και η ενεργοποίησή του μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμες λειτουργικές αλλαγές (Campolongo et al 2009). Η χρήση της κάνναβης (ενός εγωγενούς οπιοειδούς) ακόμη και στον πλήρως αναπτυγμένο εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει μόνιμες αλλαγές στη δομή του εγκεφάλου και τις γνωστικές λειτουργίες. Πειραματικά μοντέλα έχουν αποκαλύψει τον κίνδυνο της χρήσης αλλά και της έκθεσης στην κάνναβη και τα παράγωγά της κατά την περίοδο της ανάπτυξης του εγκεφάλου (Jager & Ramsey 2008).

Υπάρχουν πολλοί υποδοχείς ενδογενών υποδοχέων, τόσο στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα όσο και στους περιφερικούς ιστούς. Αυτοί οι υποδοχείς διεγείρονται από ενδογενή πεπτίδια (ενδορφίνες, εγκεφαλίνες και δυνορφίνες) που παράγονται ως απάντηση σε επιβλαβή ερεθίσματα. Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια, γεγονός που αντανακλάται από τη μεγάλη ποικιλία των οπιοειδών υποδοχέων (Nadhu et al 2010). Υπάρχουν 4 τύποι οπιοειδών υποδοχέων:

- μ-υποδοχείς: αυτοί οι υποδοχείς ονομάζονται επίσης υποδοχείς μορφίνης ή CB3. Είναι υπεύθυνοι για την αναλγησία πάνω από τη σπονδυλική στήλη, την αναπνευστική καταστολή, την ευφορία, την καταστολή γενικότερα, τη μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και τη φυσική εξάρτηση. Υπάρχουν οι υπότυποι μ1 και μ2, με τους πρώτους να σχετίζονται με την αναλγησία, την ευφορία και την ηρεμία και τους δεύτερους να σχετίζονται με την αναπνευστική καταστολή, τον κνησμό, την έκκριση προλακτίνης, την εξάρτηση, την ανορεξία και την καταστολή.

- κ-υποδοχείς: αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται στο μεταίχμιακό σύστημα και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Είναι αυτοί που ονομάζονται CB2 και αναλύονται παρακάτω.

- δ-υποδοχείς: είναι αυτοί που ονομάζονται CB1 και επίσης αναλύονται παρακάτω.

- σ-υποδοχείς: που είναι υπεύθυνοι για ψυχομιμητικά αποτελέσματα, δυσφορία και κατάθλιψη προκαλούμενη από stress. Δε θεωρούνται πλέον υποδοχείς οπιοειδών αλλά μάλλον περιοχές-στόχοι της φαινυλκυκλιδίνης και των αναλόγων της.

Νευροαναπτυξιακά προβλήματα σχετίζονται με το ενδογενές σύστημα οπιοειδών και μπορεί να συμβούν μέσω των δύο γνωστών οπιοειδών υποδοχέων, των CB1 και CB2 (cannabinoid receptors-1,2) (Jager & Ramsey 2008; Nadhu et al 2010). Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών αλληλεπιδρά με ντοπαμινεργικά, νοραδρενεργικά, σεροτονινεργικά, GABAνινεργικά και γλουταμινεργικά συστήματα στον εγκέφαλο. Η αυτιστική συμπεριφορά μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ανώμαλης αλληλεπίδρασης μεταξύ του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών και ποικίλων οδών στο Κεντρικό

Νευρικό Σύστημα (Sher 1997). Προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η κοινωνικότητα, που διαταράσσεται δραματικά στον αυτισμό, μεσολαβείται, τουλάχιστον σε ένα σημαντικό μέρος της, από τη σεροτονίνη, τη μελατονίνη και τα οπιοειδή (Chamberlain & Herman 1990). Η παρακεταμόλη μπορεί να αποτελεί το αίτιο αυτής δυσλειτουργίας (Schultz 2010).

Οι CB1 υποδοχείς ανευρίσκονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, το περιφερικό νευρικό σύστημα και τα περιφερικά όργανα. Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα αυτοί οι υποδοχείς είναι συγκεντρωμένοι στην παρεγκεφαλίδα, τον ιππόκαμπο και τα βασικά γάγγλια, περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην παθολογία του αυτισμού. Επίσης, ο υποθάλαμος είναι πλούσιος σε CB1 υποδοχείς, και μάλιστα η περιοχή του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνη για τη θερμορρύθμιση (Fraga et al 2009; Fraga et al 2008). Κατά την εμβρυϊκή ζωή οι CB1 και τα σχετικά με αυτούς ενδογενή οπιοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στη νευρωνική διαφοροποίηση, την κατάλληλη μετανάστευση των νευραξόνων και την εγκατάσταση των συνάψεων. Ως εκ τούτου τροποποίηση των CB1 οπιοειδών υποδοχέων θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυτιστική διαταραχή μέσω της παρέμβασης στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Οι CB2 υποδοχείς πρωτογενώς ανευρίσκονται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ελέγχουν τη μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης και έχει φανεί ότι αναστροφοί αγωνιστές των CB2 υποδοχέων λειτουργούν ως τροποποιητές του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργοποίηση των CB2 υποδοχέων διεγείρει την απομάκρυνση του β-αμυλοειδούς από τα μακροφάγα, γεγονός που μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου Alzheimer. Οι αγωνιστές των CB2 υποδοχέων μειώνουν τη μετανάστευση των μονοκυττάρων μέσω του ενδοθηλίου και την προσκόλληση μονοκυττάρων-ενδοθηλίου (Gutierrez et al 2007).

Τα μονοκύτταρα είναι από τα πιο σημαντικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Αν ισχύει η υπόθεση ότι η παρακεταμόλη δρα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων των ενδογενών οπιοειδών, τότε η ενεργοποίηση των CB2 υποδοχέων θα παρεμβαίνει στην αύξηση των μονοκυττάρων. Εργαστηριακά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η παρακεταμόλη αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση των μονοκυττάρων με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Με βάση την υπόθεση ότι τα παιδιά με αυτιστική διαταραχή είναι πτωχοί μεταβολίτες της παρακεταμόλης, είναι εύλογο να θεωρηθεί ότι στα παιδιά αυτά οι συνιστώμενες δόσεις παρακεταμόλης οδηγούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της τελευταίας στο αίμα σε σύγκριση με τα συνήθη θεραπευτικά επίπεδα. Αυτό δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερη αναστολή των μονοκυττάρων.

Από την άλλη, έχει φανεί από αρκετές μελέτες, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ότι τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η διαταραχή περιλαμβάνει ανώμαλα επίπεδα των T βοηθητικών κυτταροκινών, μειωμένη μιτογόνο απάντηση των T κυττάρων, μειωμένους αριθμούς λεμφοκυττάρων και διαταραχές στα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών. Επιπλέον, τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν δείκτες αυτοανοσίας, όπως έχει ήδη αναφερθεί, με την παρουσία

αυτοαντισωμάτων έναντι του εγκεφάλου και πρωτεϊνών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Πιθανολογείται ότι η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στα αυτιστικά παιδιά σχετίζεται με την επίδραση της παρακεταμόλης στους CB2 υποδοχείς κατά τη διάρκεια της κύησης ή νωρίς στη βρεφική/παιδική ηλικία. Δηλαδή, ότι η καταστολή του πυρετού με αντιπυρετικά όπως είναι η παρακεταμόλη, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της αυτιστικής διαταραχής μέσω της παρεμβολής της στη φυσιολογική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος.

Αντιστρόφως, αυτή η συλλογιστική θα μπορούσε να οδηγήσει στη διατύπωση ότι τα παιδιά με αυτισμό που αναπτύσσουν πυρετό έχουν ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα και η βελτίωση της συμπεριφοράς τους κατά τη διάρκεια του πυρετού οφείλεται στο ότι προς στιγμήν κινητοποιούνται μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ του νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος που κατά τον αυτισμό παραμένουν σιωπηλοί. Η πάροδος ωστόσο του εμπύρετου επεισοδίου επαναφέρει την αυτιστική διαταραχή στο σύνολό της, καθώς μπορεί να ανεπαρκούν τα ποικίλα και πολύπλοκα μόρια (νευροδιαβιβαστές κ.τ.λ) που ρυθμίζουν αυτές τις επικοινωνίες.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ενεργοποίηση των CB1 υποδοχέων, εκτός από την αναλγητική δράση, προκαλεί και μείωση στη θερμοκρασία του σώματος. Εξάλλου, όπως αναφέρθηκε η περιοχή του υποθαλάμου στην οποία ανευρίσκεται το θερμορρυθμιστικό κέντρο του οργανισμού είναι πλούσια σε CB1 υποδοχείς. Αυτό μπορεί να αποτελεί επιπλέον απόδειξη ότι στα παιδιά με αυτισμό υπάρχει διαταραχή του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών.

Από την άλλη, είναι γνωστή η ιδιαίτερη αντίδραση στον πόνο που παρουσιάζουν τα αυτιστικά παιδιά (Tordjman et al 2009). Πολλοί ομιλούν για αυξημένο κατώφλι για τον ουδό του πόνου και άλλοι για διαταραχή στην έκφρασή του. Επίσης, η χορήγηση οπιοειδών σε βρέφη πειραματόζωα οδηγεί σε συμπεριφορά που εμπεριέχει αυτιστικά χαρακτηριστικά. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι αυτιστικά παιδιά και παιδιά που είχαν εκτεθεί σε οπιοειδή κατά την ενδομήτρια ζωή συχνά έχουν παρόμοια ιατρικά προβλήματα όπως σπασμούς, σιτιστικά και άλλα προβλήματα, ενώ ενίοτε τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα β-ενδορφίνης στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επίσης, η βραχυπρόθεσμη χορήγηση ναλτρεξόνης και ναλοξόνης, που μπλοκάρουν τους μ-υποδοχείς οπιοειδών έχει δείξει ότι προκαλεί βελτίωση της υπερκινητικότητας, των στερεοτυπιών και της κοινωνικής απόσυρσης σε ορισμένα τουλάχιστον αυτιστικά παιδιά (Leboyer et al 1990). Εξάλλου, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι στα ούρα αυτιστικών ατόμων ανιχνεύονται εξωγενή οπιοειδή πεπτίδια (εξωρφίνες) προερχόμενα από τις πρωτεΐνες των τροφών, ιδίως την καζεΐνη και τη γλουτένη (Pangborn & Baker 2001). Για αυτό το λόγο φαίνεται ότι ορισμένα αυτιστικά παιδιά βοηθούνται από την ελεύθερη καζεΐνης και γλουτένης διαίτα (Christison & Ivany 2006; Kabiersch et al 1998).

Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις υποστηρίζουν την πιθανή συμμετοχή του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών στην αυτιστική διαταραχή.

Αν όλα αυτά ισχύουν, λένε οι μελετητές, τότε νέες πιθανές θεραπείες που θα περιλαμβάνουν αγωνιστές και ανταγωνιστές των CB1 και CB2 υποδοχέων θα αναπτυχθούν τόσο για την αντιμετώπιση του πυρετού όσο και για την αντιμετώπιση της αυτιστικής διαταραχής. Δηλαδή, πιθανολογείται ενοποιημένη θεραπεία για τις δύο αυτές καταστάσεις (πυρετός-αυτισμός) που εξαρχής για έναν παρατηρητή φαίνονται ασύνδετες.

Οι ακόλουθες πειραματικές οδοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να ελέγξουν την υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ διαταραχών του φάσματος του αυτισμού και της καταστολής του πυρετού με τη χρήση αντιπυρετικών:

- επιδημιολογικές μελέτες μπορούν να γίνουν για να καθορίσουν την ενδεχόμενη σχέση μεταξύ της χρήσης των αντιπυρετικών και της εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

- κύτταρα του περιφερικού αίματος από άτομα με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και από μάρτυρες μπορούν να εξεταστούν σε καλλιέργειες ως προς την παραγωγή χημειοκινών/κυτταροκινών μετά τη διέγερσή τους με βακτήρια, ιούς ή μύκητες. Η επώαση μεμονωμένων λευκοκυττάρων με βακτηριακά ή ιογενή συστατικά (LPS, unmethylated DNA, dsRNA) που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκφραση των κυτταροκινών μπορεί να είναι χρήσιμη στο να καθοριστεί αν υπάρχουν διαφορές γενετικά κωδικοποιημένες μεταξύ των κυττάρων που προέρχονται από αυτιστικά άτομα και των κυττάρων που προέρχονται από μάρτυρες ίδιους ως προς το φύλο και την ηλικία. Έχει φανεί ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης IL-1β σε ποντίκια κατά τη γέννηση μπορεί να οδηγήσει σε μακροπρόθεσμη ή και μόνιμη αλλαγή στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα όπως και στο σύστημα των νευροδιαβιβαστών (Kabiersch et al 1998). Είναι σημαντικό να διαπιστωθεί αν τα άτομα με αυτισμό έχουν την τάση να παράγουν χαμηλά ή υψηλά επίπεδα ορισμένων κυτταροκινών, όπως είναι η IL-1β και η IL-6.

- Η έκφραση των χημειοκινών/κυτταροκινών όπως η IL-1β και η IL-6 μπορεί να εξεταστεί σε νεκροτομικά παρασκευάσματα εγκεφάλου με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας, FISH, western/northern blotting ή άλλες μοριακές μεθόδους. Αυτές οι δύο κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στον πυρετό και είναι επίσης πολύ σημαντικές στην προφλεγμονώδη απάντηση. Έχει φανεί πρόσφατα ότι η IL-1β, η IL-6 και ο TNFα ελαττώνουν *in vitro* την επιβίωση συγκεκριμένων νευρώνων και παίζουν ενδιαφέροντα ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη των νευρώνων, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της επιβίωσης, της διαφοροποίησης και της αξονοδενδριτικής αύξησης και συναπτικής ρύθμισης (Gilmore et al 2003).

- Δείγματα ορού/πλάσματος μπορεί να αξιολογηθούν με αναλυτικές μεθόδους σε μια προσπάθεια να ανιχνευθούν βιολογικοί δείκτες για τον αυτισμό. Σημαντικές πρόοδοι έχουν γίνει προς την κατεύθυνση αυτή με μεθόδους της μαζικής σπεκτρομετρίας. Τέτοιες μελέτες τείνουν να δείχνουν ότι το πλάσμα των αυτιστικών ατόμων έχει ένα μοναδικό πρωτεϊνικό/πεπτιδικό προφίλ.

- πειραματικά μοντέλα ζώων μπορεί να ελέγξουν *in vivo* τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα της θεραπείας του πυρετού με αντιπυρετικά. Για παράδειγμα, εγκεφαλικός ιστός μπορεί να εξεταστεί ως προς τις διαφορές του ανάλογα με το αν έχει χορηγηθεί αντιπυρετικό σε ποντίκια ή όχι σε περίπτωση πυρετού προκαλούμενου από LPS.

Αν όλα αυτά επιβεβαιωθούν και τα ευρήματα αναπαραχθούν από αρκετές μελέτες, θα εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η χρήση των αντιπυρετικών κατά την κύηση ή στα μικρά βρέφη/παιδιά πρέπει να επιφυλάσσεται μόνο για σοβαρές περιπτώσεις πυρετού και ενδεχομένως περιορισμένη χρήση αυτών κατά το πρώτο 24ωρο του εμπυρέτου.

Αυτισμός και συνυπάρχουσες καταστάσεις (Συννοσηρότητα)

Ο αυτισμός συχνά συνυπάρχει με άλλες παθολογικές καταστάσεις. Ειδικότερα, η επίπτωση της συν-νοσηρότητας στον αυτισμό ποικίλει από 5% έως 70% (Tye et al 2019; Lai, Lombardo & Baron-Cohen 2014; Kohane et al 2012) - κατά μέσο όρο η συχνότητα συνύπαρξης ειδικών νοσημάτων σε αυτιστικά παιδιά υπολογίζεται σε 25-37%, δηλαδή ένα στα τέσσερα παιδιά με αυτισμό εμφανίζει ταυτόχρονα και κάποιο επιπλέον νόσημα ή γενικότερα παθολογική κατάσταση. Συνήθως πρόκειται είτε για άλλες παθολογικές καταστάσεις, άλλου είδους αναπτυξιακές διαταραχές ή ψυχιατρικά νοσήματα. Μερικές από τις καταστάσεις αυτές μπορεί να πρωτοεμφανιστούν κατά την εφηβική ηλικία ή στην ενηλικίωση (π.χ επιληψία, κατάθλιψη). Είναι ευνόητο ότι όσο περισσότερες παθολογικές καταστάσεις συνυπάρχουν με τον αυτισμό, τόσο επιβαρύνεται η κατάσταση του αυτιστικού ατόμου και αυξάνεται η μειονεξία του. Τέλος, η συν-νοσηρότητα στον αυτισμό σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το επίπεδο της λεκτικής έκφρασης και το αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου, καθώς μερικές από αυτές τις διαταραχές μπορεί να είναι ευκολότερο να ταυτοποιηθούν αν το αυτιστικό άτομο είναι ικανό να εκφράσει λεκτικά τα συμπτώματά του (π.χ να εκφράσει λεκτικά το κοιλιακό άλγος που σχετίζεται με γαστρεντερικά προβλήματα).

Περισσότερα από 20 νοσήματα έχουν συσχετισθεί αιτιολογικά με τον αυτισμό (Lai, Lombardo & Baron-Cohen 2014), με πιο συχνά την οζώδη σκλήρυνση (24-60% των πασχόντων έχουν αυτισμό), γενετικά σύνδρομα όπως τα σύνδρομα του εύθραυστου X (25% των παιδιών με σύνδρομο του εύθραυστου X έχουν επίσης τη διάγνωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού) και Angelman (50-81% των περιπτώσεων έχουν αυτισμό), το σύνδρομο Williams, το σύνδρομο Down (5-39% των πασχόντων έχουν αυτισμό), το σύνδρομο Rett, τη φαινυλοκετονουρία (5-20%), το σύνδρομο CHARGE (15-50%), το σύνδρομο Timothy (60-70%), το σύνδρομο Joubert (40%), άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (15q11-13, 22q11.2), τις ενδομήτριες λοιμώξεις από ερυθρά και CMV και τις δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου. Αναφέρεται ότι το 15% των περιπτώσεων αυτισμού έχει γνωστή γενετική αιτιολογία (Mendelsohn & Schaefer 2008).

Η επιληψία απαντά στο 30% περίπου των αυτιστικών ατόμων. Η συχνότητα της εμφάνισης επιληπτικών σπασμών στα αυτιστικά άτομα αυξάνεται όταν συνυπάρχει νοητική μειονεξία ή το αίτιο του αυτισμού είναι κάποιο γενετικό σύνδρομο. Η πρώτη παιδική ηλικία (1-5 ετών) και η εφηβεία (11-18 ετών) είναι οι περίοδοι που συνηθέστερα εμφανίζονται οι σπασμοί (Parmeggiani et al 2010). Εξ' άλλου το 1/3 των παιδιών με διαταραχές τους αυτιστικού φάσματος εμφανίζει σαφή παλινδρόμηση της εξέλιξης του λόγου. Αυτή η «αυτιστική παλινδρόμηση», σε συνδυασμό με τη μεγάλη συχνότητα επιληψίας στα παιδιά με αυτισμό, οδήγησε σε σκέψεις συσχέτισης του αυτισμού με το επιληπτικό σύνδρομο Landau-Kleffner (Landau & Kleffner 1957). Το σπάνιο αυτό σύνδρομο (επίκτητη επιληπτική αφασία) περιγράφηκε το 1957 και χαρακτηρίζεται από βαρύτατη, μερικώς μόνο αναστρέψιμη, παλινδρόμηση της εξέλιξης του λόγου που συνδυάζεται και από νευροψυχολογικές διαταραχές. Γίνεται προοδευτική εγκατάσταση λεκτικής ακουστικής αγνωσίας, που προβάλλει σαν έκδηλη αδυναμία ανταπόκρισης στον προφορικό λόγο των γονέων και δημιουργείται η υποψία βαρηκοΐας ή αυτισμού. Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ανευρίσκεται παθολογική βιοηλεκτρική δραστηριότητα στην άνω κροταφική έλικα αριστερά, όπου γίνεται η επεξεργασία των ακουστικών ερεθισμάτων (Kagan-Kushmir, Roberts & Snead 2005). Αυτό έχει επίδραση στην οργάνωση και στη συναπτογένεση του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, με αποτέλεσμα μειονεξία ακόμα και όταν η επιληπτική δραστηριότητα με τον καιρό υποχωρήσει.

Παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών, καμία δεν μπορεί να ερμηνεύσει ικανοποιητικά τη διάχυτη διαταραχή της λειτουργίας της σκέψης που εμφανίζουν τα αυτιστικά άτομα.

Ποσοστό 50-80% των αυτιστικών ατόμων παρουσιάζουν προβλήματα ύπνου (δυσκολία στην έλευση του, νυχτερινές αφυπνίσεις, μη αποδοτικός ύπνος). Αυτό οδηγεί σε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και μειονεκτική γνωστική επίδοση τελικά.

Γαστρεντερικές διαταραχές στα αυτιστικά παιδιά απαντούν σε ποσοστό ποικίλει 9-70%. Συνήθη συμπτώματα είναι η χρόνια δυσκοιλιότητα, τα κοιλιακά άλγη, η χρόνια διάρροια, η γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, ενώ παρατηρούνται, επίσης, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κοιλιοκάκη, νόσος του Crohn και κολίτιδα. Αλλοτριοφαγία (pica) απαντά στο 36% των αυτιστικών και αφορά κυρίως άτομα με νοητική μειονεξία ή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα «αισθητηριακής εξερεύνησης».

Δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος, με την εκδήλωση αλλεργικών ή αυτοάνοσων νοσημάτων παρατηρείται στο περίπου 38% των αυτιστικών ατόμων. Νοητική μειονεξία παρατηρείται στο 45% των αυτιστικών, κινητική δυσπραγία στο 80% των περιπτώσεων, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) στο περίπου 40% των περιπτώσεων και τικς στο 25% των περιπτώσεων (6% παρουσιάζει Tourette's syndrome) (Lai, Lombardo & Baron-Cohen 2014).

Ψυχιατρικές διαταραχές γενικά (αγχώδης νεύρωση, κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, ψυχωσικές διαταραχές, εναντιωτική ελλειμματική διαταραχή) απαντούν στο 15-30% των αυτιστικών περιπτώσεων (Simonoff et al 2008). Ειδικότερα, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή απαντά στο 50% των περιπτώσεων, ενώ διαταραχές από χρήση ουσιών εμφανίζονται στο 16% των περιπτώσεων.

Διαταραχές προσωπικότητας (παρανοειδής προσωπικότητα, σχιζοειδής, σχιζοτυπική, οριακή, αποφευκτική) απαντούν στο 20% των περιπτώσεων, επιθετική συμπεριφορά έως το 70% των περιπτώσεων, αυτοκαταστροφική συμπεριφορά έως το 50% των περιπτώσεων και αυτοκτονικός ιδεασμός ή/και απόπειρα αυτοκτονίας στο 12% περίπου των περιπτώσεων (Lugnegard, Hallerback & Gillberg 2012).

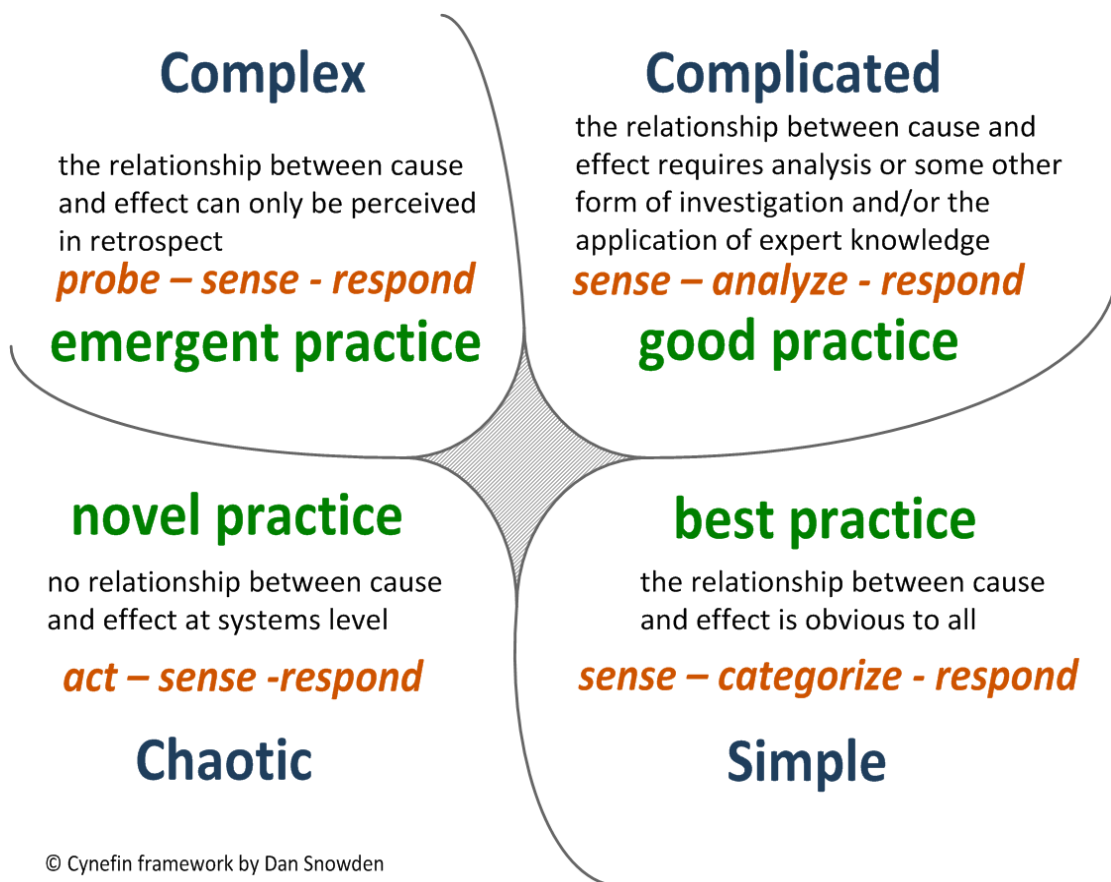
Γενικά, όσο λεπτομερέστερος είναι ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να βρεθεί κάποιο οργανικό αίτιο. Η αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης οργανικών νοσημάτων σε παιδιά με αυτιστική συμπεριφορά επιβάλλει λεπτομερή κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος πέραν της λήψης ιατρικού ιστορικού και της προσεκτικής νευρολογικής και αναπτυξιακής εκτίμησης, επιβάλλει τη διενέργεια αιματολογικών εξετάσεων, χρωμοσωμικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων μοριακών τεχνικών για το σύνδρομο εύθραυστου X και άλλα γονιδιακά νοσήματα (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως η μυϊκή αδυναμία, αταξία αναπνευστικά προβλήματα και παλινδρόμηση της συμπεριφοράς) (Carter & Scherer 2013), απεικονιστικού ελέγχου του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT), ηλεκτροεγκεφαλογραφία, καθώς και έλεγχο της όρασης και της ακοής.

Περισσότερο εξειδικευμένος έλεγχος (μεταβολικός, μοριακές γενετικές τεχνικές, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος κ.λ.π) συνιστάται επί κλινικών ενδείξεων. Υπολογίζεται ότι το 1/3 των παιδιών με αυτιστικές διαταραχές θα εμφανίσουν τουλάχιστον δύο επεισόδια επιληπτικών σπασμών μέχρι την εφηβεία, ενώ 5-10% παρουσιάζουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σύνδρομο εύθραυστου X ή άλλα σπάνια γενετικά σύνδρομα. Νοητική υστέρηση απαντά στο 75% των αυτιστικών, ενώ υψηλά επίπεδα σεροτονίνης στο περιφερικό συναντάται στο ένα τρίτο των περιπτώσεων. Χαρακτηριστική επίσης είναι η παραμονή αρχέγονων αντανακλαστικών στα αυτιστικά παιδιά και η καθυστέρηση στην επικράτηση του ενός χεριού. Η συχνότητα και το είδος των μεταβολικών διαταραχών καθώς και του θετικού απεικονιστικού ελέγχου του εγκεφάλου ποικίλλουν ευρέως σε διάφορες μελέτες και είναι δύσκολο να υπολογιστούν.

ΚΕΦ. 2 Η ΣΧΕΔΙΑΣΗ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ ΩΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ

Τυπολογία προβληματικών καταστάσεων

Σύμφωνα με το Cynefin framework (Kurz & Snowden 2003) οι προβληματικές καταστάσεις θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες κατηγορίες: απλά προβλήματα (simple problem), περίπλοκα ή δύσκολα προβλήματα (complicated problem), πολύπλοκα προβλήματα (complex problem) και χαοτική κατάσταση (chaos), ενώ η κεντρική (γκρίζα σκιαγραφημένη) περιοχή αντανακλά την κατάσταση της πλήρους διαταραχής (disorder).



Αυτές οι κατηγορίες έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (Glouberman & Zimmerman 2002; Zimmerman et al 2011; Rittel & Webber 1973; Rogers 2008; Shiell et al 2008; Snyder 2013; Westley et al 2006; Zimmerman 1996; Waddell 2011; Dornier & Funke 2017):

Απλό πρόβλημα (Simple problem)

Στην περίπτωση των απλών προβλημάτων η συσχέτιση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος είναι προφανής σε όλους και είναι αναπαραγωγίμη, επαναλήψιμη και προβλέψιμη. Επίσης, υπάρχει ομοφωνία στον ορισμό και τον τρόπο επίλυσης του προβλήματος.

Η επίλυση του προβλήματος είναι απλή και δεν περιλαμβάνει αντιφάσεις και αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις. Η επίλυση του προβλήματος δεν απαιτεί ειδική εμπειρία ή εκπαίδευση. Η εμπειρία και η ειδική γνώση είναι χρήσιμες (καθώς αυξάνουν το ποσοστό επιτυχίας στην αντιμετώπιση του προβλήματος) αλλά όχι απαραίτητες.

Αντίθετα, εμπειρία και η εξάσκηση αρκούν για την αναπαραγωγή της λύσης του προβλήματος, καθώς το τελευταίο αναγνωρίζεται εύκολα.

Συνήθεις πρακτικές και τυποποιημένες μεθοδολογίες οδηγούν στην επίλυση του προβλήματος εντός εύλογου χρονικού διαστήματος.

Η διαδικασία επίλυσης ακολουθεί τον απλό αλγόριθμο: ταυτοποίηση και αναγνώριση του προβλήματος – κατηγοριοποίηση αυτού – ανταπόκριση και επίλυση.

Παραδείγματα απλών προβλημάτων είναι: προβλήματα software υπολογιστών, μαγειρική, θέματα φορολογίας εισοδήματος, μαγειρική.

Περίπλοκο/δύσκολο πρόβλημα (complicated problem)

Τα περίπλοκα προβλήματα αποτελούν σύνολο απλών προβλημάτων, αλλά δεν μπορούν να αναχθούν σε αυτά, καθώς αποτελούν σύνθετη ανάμιξη απλών προβλημάτων με θέματα συντονισμού να εγείρονται. Στα περίπλοκα προβλήματα η συσχέτιση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος απαιτεί ανάλυση (αναγωγική σκέψη) ή κάποιας μορφής περαιτέρω διερεύνησης του θέματος και/ή την εφαρμογή ειδικής γνώσης, καθώς η αιτία και το αποτέλεσμα διαχωρίζονται κατά κάποιο τρόπο μέσα στο χώρο και το χρόνο.

Υπάρχει συμφωνία των πολλών ως προς την ύπαρξη και τον ορισμό του προβλήματος, αλλά υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις ως προς τον τρόπο επίλυσής του. Αυτές οι αντιφάσεις προκύπτουν γιατί οι περισσότεροι ενδιαφερόμενοι σκιαγραφούν το πρόβλημα με βάση τις δικές τους υποκειμενικές πεποιθήσεις. Ωστόσο, γνωρίζουμε τι πρέπει να γίνει (αναγνωρίσιμη λύση), οι δε προτεραιότητες όσον αφορά τη δράση είναι ξεκάθαρες.

Τα περίπλοκα προβλήματα αναγνωρίζονται από την υψηλού βαθμού (όχι απόλυτη) προβλεψιμότητά τους (διακρίνονται από σχετικά χαμηλή αβεβαιότητα)

Παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός (αν και πάλι περιορισμένος) των ατόμων που τους αφορά το πρόβλημα και έτσι αυξάνεται η πολυπλοκότητα του τελευταίου.

Ειδική εκπαίδευση ή/και εμπειρία, όπως και συντονισμός ή συνεργασία διαφορετικών πεδίων οδηγούν στην επίλυση του προβλήματος. Η λύση είναι προβλέψιμη και αναπαραγωγίμη σε υψηλό ποσοστό, αν και απαιτείται ειδική γνώση για την επίτευξή της.

Μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ένα ξεχωριστό πρόβλημα.

Ο αλγόριθμος αντιμετώπισης ενός περίπλοκου προβλήματος θα μπορούσε να είναι ο ακόλουθος: «Κατανοώ-αναλύω-συμπεραίνω-παρεμβαίνω».

Παραδείγματα περίπλοκων προβλημάτων αποτελούν: η βία, το ενεργειακό, η αποστολή πυραύλων στο διάστημα.

Πολύπλοκο πρόβλημα (complex or wicked problem)

Τα πολύπλοκα προβλήματα αποτελούν συνονθύλευμα απλών και περίπλοκων προβλημάτων, τα οποία όμως δεν είναι αναγώγιμα και δεν επιδέχονται απλοποίησης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων των επιμέρους υπο-προβλημάτων που εμπεριέχονται σε ένα πολύπλοκο πρόβλημα δημιουργούν μη γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των δυνατικών αιτιών και των πιθανών εκβάσεων, με αποτέλεσμα τη μη-προβλεψιμότητα.

Στην περίπτωση των πολύπλοκων προβλημάτων η συσχέτιση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος μπορεί να γίνει αντιληπτή μόνο εκ των υστέρων (αναδρομικά). Δεν επαναλαμβάνεται το αποτέλεσμα. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με το πρόβλημα και πολλαπλές αλληλοσυνδέσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, κάθε προσπάθεια επίλυσης του προβλήματος να οδηγεί στην ανάδυση μη αναμενόμενων εκ πρώτης όψης συνεπειών (Glouberman & Zimmerman 2002).

Στα πολύπλοκα προβλήματα παρατηρείται μεγάλη αύξηση του αριθμού και της ποικιλίας των ατόμων που τους αφορά το πρόβλημα (σπάνια αφορά έναν εμπλεκόμενο), γεγονός που οδηγεί σε υψηλού βαθμού αντιφάσεις ως προς τον ορισμό και την αντιμετώπισή τους. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η υψηλού βαθμού πολυπλοκότητα και η υψηλού βαθμού μη-προβλεψιμότητας (αβεβαιότητα – χαμηλού βαθμού βεβαιότητα). Κατά συνέπεια δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό και την επίλυση του προβλήματος το οποίο καθορίζεται είναι διαφορούμενο, ασαφές και fluid (Stacey 1996).

Το πολύπλοκο πρόβλημα χαρακτηρίζεται από χρόνια αποτυχία στην εφαρμογή συνήθων πρακτικών και πολιτικών.

Κάθε περίπτωση ενός τέτοιου προβλήματος είναι μοναδική. Η επιτυχία επίλυσης μιας περίπτωσης δεν εγγυάται την επιτυχία επίλυσης μιας επόμενης περίπτωσης. Γενικότερα, το πρόβλημα είναι μη σταθερό και η λύση μη ξεκάθαρη.

Η εμπειρία ή/και εκπαίδευση δεν αρκούν και άρα δεν εγγυώνται τη μελλοντική επίλυση του προβλήματος. Η αναγνώριση των συσχετίσεων στην περίπτωση αυτή είναι το κλειδί αντιμετώπισης.

Η έκβαση είναι μη προβλέψιμη.

Οι συνήθεις πρακτικές και οι τυποποιημένες μέθοδοι επίλυσης αποτυγχάνουν να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα.

Οι ενδιαφερόμενοι μπλοκάρουν τις λύσεις τις οποίες δεν κατανοούν.

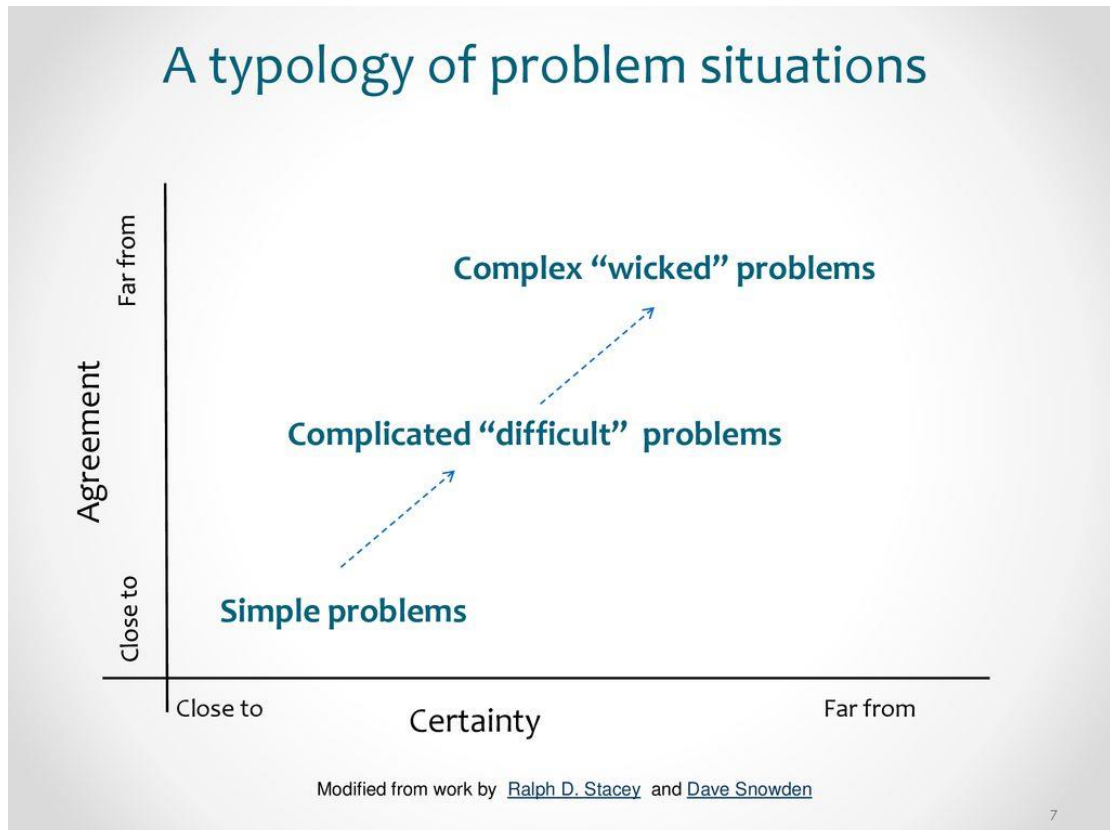
Η επίλυση του προβλήματος αφορά μεταμόρφωση του συστήματος, που περιλαμβάνει αλλαγές συμπεριφορών.

Συνοπτικά, τα πολύπλοκα προβλήματα έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Μειωμένο βαθμό συμφωνίας ως προς τον ορισμό του προβλήματος
- Μειωμένο βαθμό βεβαιότητας ως προς το τι να κάνουμε για το πρόβλημα.
- Υψηλό επίπεδο μη προβλεψιμότητας (αβεβαιότητα).
- Υψηλό αριθμό αλλά και ποικιλία των εμπλεκομένων στο πρόβλημα.

Ο αλγόριθμος επίλυσης ενός τέτοιου προβλήματος συνοψίζεται στη διαδικασία: «Εκτιμώ-διερευνώ-διαισθάνομαι-προσαρμόζομαι/βρίσκω λύση μέσα από αναδυόμενες πρακτικές (emergent practice)».





Παραδείγματα πολύπλοκων προβλημάτων αποτελούν: η κλιματική αλλαγή, τα ακραία καιρικά φαινόμενα που οφείλονται στην κλιματική αλλαγή, η ανθεκτικότητα των μικροβίων στα αντιβιοτικά, η τρομοκρατία, η φτώχεια, ακόμη η ανατροφή ενός παιδιού.



STACEY, R. 1996. Strategic management and organizational dynamics, London, Pitman Publishing.

Χαοτικό πρόβλημα (Chaos)

Καμία συσχέτιση μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος σε συστημικό επίπεδο. Πρόκειται για καταστάσεις κρίσης, όπου η απαιτούμενη παρέμβαση είναι η ανεύρεση ή διατήρηση του επιπέδου σταθερότητας και αργότερα η αντιμετώπιση του προβλήματος. Κατά συνέπεια, το πρώτο βήμα του αλγόριθμου αντιμετώπισης ενός τέτοιου προβλήματος είναι η δράση (συνγά η καινοτόμος δράση), καθώς δεν υπάρχει επαρκής χρόνος για διερεύνηση. Η αίσθηση αναγνώρισης του προβλήματος ακολουθεί.

Simple Following a Recipe	Complicated A Rocket to the Moon	Complex Raising a Child
<ul style="list-style-type: none"> •The recipe is essential •Recipes are tested to assure replicability of later efforts •No particular expertise; knowing how to cook increases success •Recipes produce standard products •Certainty of same results every time 	<ul style="list-style-type: none"> • Formulae are critical and necessary • Sending one rocket increases assurance that next will be ok • High level of expertise in many specialized fields + coordination • Rockets similar in critical ways • High degree of certainty of outcome 	<ul style="list-style-type: none"> • Formulae have only a limited application • Raising one child gives no assurance of success with the next • Expertise can help but is not sufficient; relationships are key • Every child is unique • Uncertainty of outcome remains
	 <p>(Diagram from Zimmerman 2003)</p>	
<p>partnership ▲ excellence ▲ growth</p> 		

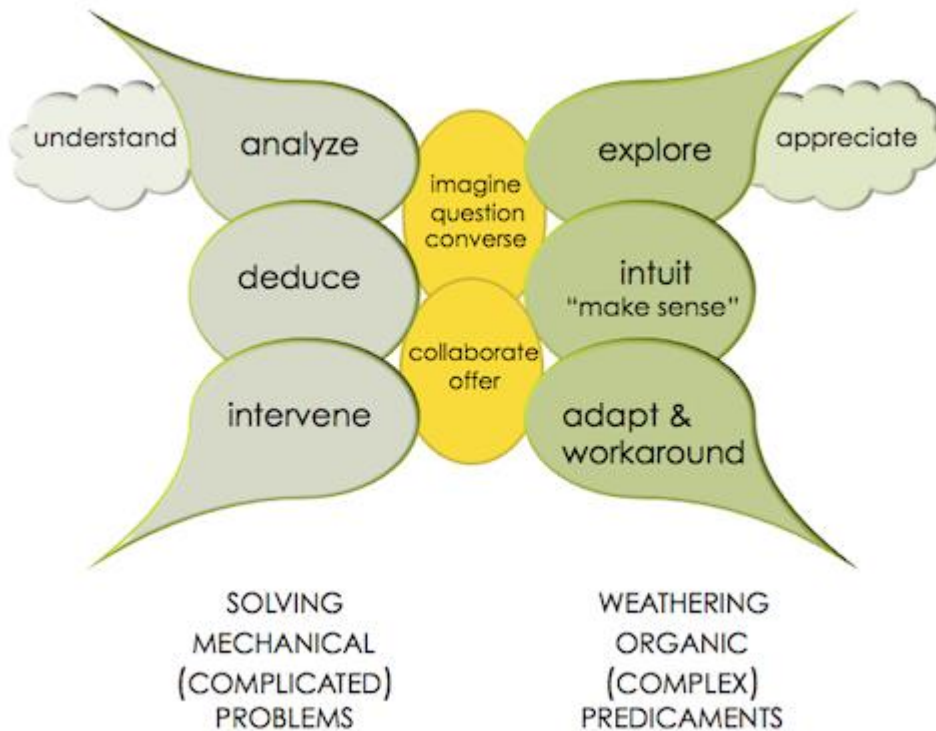
Δεδομένου ότι η γλώσσα και οι λέξεις μας βοηθούν να ενσωματώσουμε νέες ιδέες στη σκέψη μας και να καταστήσουμε την τελευταία περισσότερο ολοκληρωμένη, μπορούμε να προβούμε στις ακόλουθες διατυπώσεις σχετικά με τα περίπλοκα και πολύπλοκα προβλήματα:

Τα περίπλοκα προβλήματα τα επιλύουμε, ενώ τα πολύπλοκα προβλήματα τα αντιμετωπίζουμε.

Τα περίπλοκα προβλήματα τα κατανοούμε, ενώ τα πολύπλοκα προβλήματα τα εκτιμούμε και τα αξιολογούμε.

Η κατανόηση ενός περίπλοκου προβλήματος περιλαμβάνει την ανάλυση, το συμπέρασμα και την παρέμβαση.

Η αντιμετώπιση μιας δυσχερούς κατάστασης (πολύπλοκου προβλήματος) περιλαμβάνει την εξερεύνηση, την αίσθηση/διαίσθηση της κατάστασης και εν τέλει την αντιμετώπιση και προσαρμογή (βλέπε σχήμα).



Ο αυτισμός ως πολύπλοκο πρόβλημα

Με βάση τα παραπάνω, ο αυτισμός αποτελεί πολύπλοκο πρόβλημα, καθώς:

- 1) Δεν υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός του προβλήματος: Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τις πολλαπλές αναθεωρήσεις της Διεθνούς Ταξινόμησης των Ψυχιατρικών Νόσων (DSM) σχετικά με το τι τελικά είναι η αυτιστική διαταραχή. Ακόμη όμως και όταν προσδιορίζεται το θέμα για λόγους ταξινομητικούς, βλέπουμε ότι η ασάφεια ξεκάθαρα προσδιορισμού οδηγεί σε εκτενείς περιγραφές και στο να περιλαμβάνονται στον ορισμό πολλές παράμετροι και χαρακτηριστικά.
- 2) Μεγάλος αριθμός αλλά και ποικιλία των εμπλεκόμενων: Ο αριθμός των ατόμων που παρουσιάζει τη διαταραχή εμφανίζει ανησυχητικά αυξητική πορεία τις τελευταίες δεκαετίες. Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία (ετερογένεια) ως προς τη φαινοτυπική τους έκφραση (άτομα υψηλής και χαμηλής λειτουργικότητας). Επιπλέον, δεν εμπλέκονται μόνο οι πάσχοντες, αλλά και ευρεία γκάμα θεραπευτών και λοιπών επαγγελματιών υγείας, εκπαιδευτικοί και γονείς που αναλαμβάνουν κρίσιμης σημασίας ρόλο στο όλο θέμα.
- 3) Δεν ξέρουμε τι να κάνουμε ακριβώς για την επίλυση του θέματος: Θεραπεία για τον αυτισμό δεν υπάρχει, αλλά και η γενική αντιμετώπιση του προβλήματος είναι ετερογενής και δε γνωρίζουμε τι θα βοηθήσει σε κάθε περίπτωση. Παρεμβάσεις αποτελεσματικές σε μια περίπτωση δεν εγγυώνται αντίστοιχο αποτέλεσμα σε μια άλλη.
- 4) Υψηλός βαθμός αβεβαιότητας και μη προβλεψιμότητας: Όλα τα παραπάνω συμβάλουν ώστε το πρόβλημα να περιβάλλεται από υψηλό βαθμό

αβεβαιότητας ως προς τον καθορισμό των αιτίων της κατάστασης και τον τρόπο αντιμετώπισής της.

Η σχεδίαση στον αυτισμό ως πολύπλοκο πρόβλημα

Η σχεδίαση στον αυτισμό εξ' ορισμού αποτελεί πολύπλοκο πρόβλημα, καθώς ο αυτισμός ορίστηκε παραπάνω ως τέτοιο.

Ως εκ τούτου, η συστημική σκέψη και τα εργαλεία της μπορούν να βοηθήσουν στο χειρισμό του θέματος.

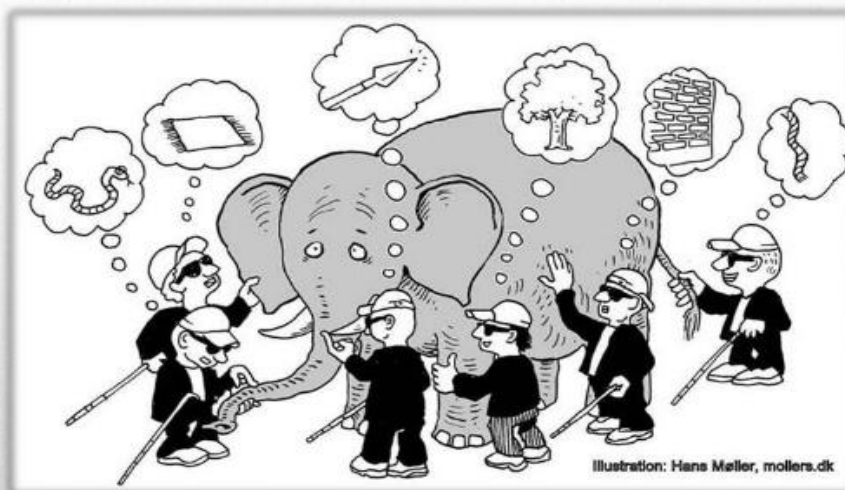
Ακολουθεί η ανάλυση της θεωρίας συστημάτων, των θεωριών πολυπλοκότητας, της συστημικής σκέψης και των εργαλείων που χρησιμοποιεί, με σκοπό στη συνέχεια να κατανοήσουμε υπό αυτό το πρίσμα την αυτιστική διαταραχή και έτσι να εξαχθούν συμπεράσματα που θα βοηθήσουν στην αποτελεσματικότερη σχεδίαση εργαλείων και συστημάτων για την επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών ατόμων.

ΚΕΦ. 3 ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑΣ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ

Θεωρία Συστημάτων και θεωρίες πολυπλοκότητας

Γενικές αρχές

Μια παλιά ινδιάνικη ιστορία μιλάει για τρεις τυφλούς άνδρες οι οποίοι συναντούν έναν ελέφαντα. Καθένας από τους τυφλούς άνδρες άγγιξε ένα διαφορετικό μέρος του ελέφαντα και έδωσε μια περιγραφή σχετικά με το τι πιστεύει ότι είναι ένας ελέφαντας. Το άτομο που άγγιξε την προβοσκίδα του ελέφαντα, ισχυρίστηκε ότι ο ελέφαντας είναι φίδι. Το άτομο που άγγιξε το πόδι του ελέφαντα, ισχυρίστηκε ότι ο ελέφαντας είναι κορμός δένδρου. Το άτομο που άγγιξε το αυτί του ελέφαντα, ισχυρίστηκε ότι ο ελέφαντας είναι ιστίο. Αφενός, με βάση το περιορισμένο επίπεδο αλληλεπίδρασης των τυφλών ανδρών με τον ελέφαντα, οι παρατηρήσεις τους δεν ήταν άστοχες. Αφετέρου όμως, εάν οι άνδρες είχαν εξ' αρχής συνεργαστεί και μελετήσει τον ελέφαντα στο σύνολό του, μπορεί και να είχαν αντιληφθεί την πραγματική του φύση. Βεβαίως, δεν πρέπει να παραβλέψουμε σε αυτή την ιστορία μία εγγενή ιδιότητα: οι άνδρες ήταν τυφλοί και απλώς συζητούσαν σχετικά με τις παρατηρήσεις τους. Για να γίνει αντιληπτή εκ μέρους τους η πραγματική φύση του ελέφαντα είναι απαραίτητη όχι μόνο η ουσιαστική αλληλεπίδρασή τους με σκοπό την ενοποίηση των συμπερασμάτων τους, αλλά και η μέσω όρασης αλληλοσυσχέτιση των παρατηρήσεών τους. Η κατανόηση των πολύπλοκων συστημάτων, όπως είναι ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να ωφεληθεί από τη συνεργασία, αλλά οι κατάλληλες αλληλεπιδράσεις και η διατμηματική δικτύωση είναι απαραίτητες παράμετροι για την επιτυχή έκβαση αυτής της προσπάθειας (Hood 2013). Το παραπάνω παράδειγμα σκιαγραφεί με παραστατικό τρόπο τη συστημική προσέγγιση.



Factors that influence perception

Η συστημική προσέγγιση είναι μία επιστημολογική, μεθοδολογική προσέγγιση η οποία διευκολύνει τη συλλογή και οργάνωση συσσωρευμένης γνώσης από τα αντίστοιχα επιστημονικά πεδία με σκοπό την αποδοτικότητα των ενεργειών μας στην αναζήτηση ικανοποιητικά αποδεκτών λύσεων στα μεγάλα επιστημονικά προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας (Farmer et al 2012). Η συστημική σκέψη είναι η προσπάθεια ερμηνείας ενός συστήματος, είναι, δηλαδή, εκείνος ο τρόπος σκέψης που αναπτύσσουν τα άτομα στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν ένα σύστημα. Η συστημική σκέψη, η οποία ονομάζεται και ολιστική σκέψη (σε αντίθεση με την αναγωγική σκέψη, η οποία αποτελεί τη μελέτη ενός συστήματος αποκλειστικά με αναγωγή του στα δομικά του μέρη) ερευνά τις κοινές αρχές των πολυσύνθετων και πολύπλοκων (complex) οντοτήτων καθώς και τα μοντέλα τα οποία τις περιγράφουν. Η συστημική ανάλυση ενός φαινομένου διαφέρει από τη διεπιστημονική (interdisciplinarity) προσέγγιση αυτού. Η ειδοποιός διαφορά ανάμεσα στη διεπιστημονική και τη συστημική προσέγγιση είναι πως η πρώτη βασίζεται σε ένα προσθετικό, αθροιστικό μοντέλο θεωρώντας πως το σύνολο αποτελεί το άθροισμα των επιμέρους τμημάτων (αθροιστική συγκέντρωση και συσχέτιση μεμονωμένων παραγόντων διαφόρων επιστημονικών κλάδων), ενώ η συστημική προσέγγιση ακολουθεί ένα ολιστικό, συνδυαστικό μοντέλο με δια-επιστημονική αναφορά (transdisciplinary) σύμφωνα με το οποίο το όλο είναι ποιοτικά διαφορετικό από το άθροισμα των στοιχείων του.

Για να αναπτύξει κάποιος συστημική σκέψη πρέπει να είναι σε θέση να κατανοεί: α) τη σχέση αιτίας-αποτελέσματος ανάμεσα στα μέρη που αλληλεπιδρούν, β) τις λειτουργικές σχέσεις ανάμεσα στα μέρη του συστήματος και ανάμεσα στα μέρη του συστήματος με άλλα συστήματα, γ) το γεγονός ότι κάποιες από τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μέρη του συστήματος δεν είναι ορατές και κάποιες άλλες δεν έχουν χρονικά άμεσα αποτελέσματα.

Η συστημική προσέγγιση, σε αντίθεση με την αναλυτική, εμπεριέχει την ολότητα (συνολικότητα-wholeness) και οργάνωση των επί μέρους στοιχείων του υπό μελέτη συστήματος, καθώς επίσης την αλληλεπίδραση και κυρίως το σύνολο των σχέσεων αλληλεξάρτησής τους. Η συστημική σκέψη περιλαμβάνει τόσο το zooming-in (ώστε να βλέπει τα αποτελούμενα μέρη του συστήματος) όσο και το zooming-out (ώστε να διαβλέπει τις διασυνδέσεις και τις ροές από και προς το σύστημα), παρατηρεί τις δομές με την έννοια των προτύπων και διαβλέπει μεταξύ των διαστημάτων που συνδέουν τα αποτελούμενα μέρη του συστήματος. Αντίθετα η αναγωγική σκέψη σχετίζεται με την αναγωγή, την απλοποίηση (reductionism), την επαναληπτικότητα (repeatability) και την αρχή της προσθετικότητας που συνιστούν την ανοργάνωτη πολυπλοκότητα. Σύμφωνα με την αναγωγική, μηχανιστική σκέψη τα διάφορα φαινόμενα μοιάζουν με κουρδιστές κούκλες, κυριαρχεί η πεποίθηση ότι η συμπεριφορά είναι προβλέψιμη και παρατηρείται προκαθορισμένη λειτουργία των διαφόρων μερών, ενώ δεν υπάρχουν αναδυόμενες συμπεριφορές, καθώς όλα μπορούν να κατανοηθούν με τους νόμους της φυσικής. Κατά τον αναγωγισμό, ένα φαινόμενο μπορεί να αναλυθεί σε επί μέρους γραμμικές αιτιατές σχέσεις και γίνεται κατανοητό από απόσταση από έναν ανεξάρτητο

παρατηρητή. Έτσι, υπάρχει διάκριση μεταξύ του παρατηρητή (υποκείμενο) από το παρατηρούμενο (αντικείμενο).

Συστημική σκέψη είναι η προσπάθεια ερμηνείας ενός συστήματος, είναι, δηλαδή, εκείνος ο τρόπος σκέψης που αναπτύσσουν τα άτομα στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν ένα σύστημα (Richmond 1994; Ossimitz 2000).

Η συστημική προσέγγιση επικεντρώνεται στις διαδικασίες σύλληψης του συστήματος. Σύμφωνα με τον ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ορισμό, ένα σύστημα είναι ένα σύνολο από στοιχεία τα οποία συνδέονται μεταξύ τους και αλληλεπιδρούν σχηματίζοντας ένα ακέραιο σύνολο (όλον). Στη συστημική προσέγγιση είναι σημαντικός ο εντοπισμός των τοπογραφικών και χρονικών ορίων του συστήματος, η αναγνώριση του γεγονότος ότι υπάρχουν διάφορα συστήματα (επιπλέον, ένα σύστημα μπορεί να περιέχει ως δομικούς λίθους υποσυστήματα, δηλαδή, χαμηλότερης πολυπλοκότητας συστήματα, τα οποία λειτουργούν αυτόνομα αλλά ταυτόχρονα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους δίνοντας ως αποτέλεσμα το αρχικό, υψηλότερης δομικής πολυπλοκότητας σύστημα) ότι η συμπεριφορά ολόκληρου του συστήματος είναι κάτι περισσότερο από το άθροισμα των χαρακτηριστικών (συμπεριφορών) των στοιχείων του συστήματος, καθώς και ο εντοπισμός της επίδρασης μεμονωμένων στοιχείων του συστήματος στη συμπεριφορά ενός στοιχείου, μερικών στοιχείων ή ολόκληρου του συστήματος. Τέλος, σημαντικός είναι ο εντοπισμός της επίδρασης των ιδιοτήτων του συστήματος στη συμπεριφορά των στοιχείων του και ο εντοπισμός των αλλαγών που πρέπει να προηγηθούν για να παρατηρηθούν συγκεκριμένες αλλαγές (Penner 2000).

Η συστημική προσέγγιση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κυβερνητική (cybernetics), την επιστήμη που μελετά τον έλεγχο και την επικοινωνία σε συστήματα ζώντων οργανισμών και μηχανών και τους βρόχους ανάδρασης/ανατροφοδότησής τους (feedback), καθώς και με τη Γενική Θεωρία Συστημάτων, η οποία εισήχθη από το βιολόγο Ludwig Bertalanffy (von Bertalanffy 1969; Rosen 2000) ως μία προσπάθεια ανάπτυξης μίας ενοποιημένης επιστήμης με σκοπό τη μελέτη των κοινών αρχών που διέπουν τα ανοιχτά και εξελικτικά αναπτυσσόμενα συστήματα. Κεντρικές έννοιες στη Γενική Θεωρία Συστημάτων (General Systems Theory) είναι η θερμοδυναμική ισορροπία και η αρνητική ή θετική εντροπία, καθώς η δομή και η κατάσταση ενός συστήματος τυπικά παραμένουν σταθερές ή διαρκώς περιπλέκονται με το πέρασμα του χρόνου, με παράλληλη εξαγωγή θετικής εντροπίας στο περιβάλλον του συστήματος. Σύμφωνα με τη Γενική Θεωρία Συστημάτων ο κόσμος είναι οργανωμένος σε συστήματα που έχουν μεταξύ τους ιεραρχική σχέση. Κάθε σύστημα είναι υποσύστημα ως προς το αμέσως ανώτερό του και υπερσύστημα ως προς το προηγούμενό του (Miller 1965).

Σημαντική είναι η ανίχνευση βρόγχων ανάδρασης μεταξύ του συστήματος και της επίδρασης του συστήματος στο περιβάλλον του. Οι πληροφορίες για αυτήν την επίδραση επαναπροσδιορίζουν τη συμπεριφορά του συστήματος. (Bateson 2000; Wiener 1948).

Ο Ludwig von Bertalanffy υποστήριξε πως τα έμβια συστήματα είναι ανοιχτά συστήματα και αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον τους διαφοροποιώντας ποιοτικά τις ιδιότητές τους, διαρκώς εξελισσόμενα. Η Γενική Θεωρία Συστημάτων μελετά τα συστήματα σε όλα τα επίπεδα γης γενικότητας (αφαιρετική προσέγγιση), ενώ η Κυβερνητική επικεντρώνεται περισσότερο στα συστήματα που κατευθύνονται από έναν σκοπό, μία επιδίωξη, συστήματα που έχουν έναν προορισμό που τελικά κατευθύνει τις λειτουργίες τους (goal-directed systems, π.χ ο άνθρωπος). Ιδέες που σχετίζονται με αυτές είναι οι επιστήμες της πολυπλοκότητας (sciences of complexity), που μελετούν την αυτο-οργάνωση (self-organization) συστημάτων και ετερογενών δικτύων αλληλεπιδραστικών ενεργών οργανισμών (φυσικών ή τεχνητών) και τις αντίστοιχες επιστημονικές περιοχές, όπως: θερμοδυναμική πολύ μακριά από τη θέση ισορροπίας (far-from-equilibrium thermodynamics), χαοτική δυναμική (chaotic dynamics), νευρωνικά δίκτυα (neural networks). Επίσης, έννοιες που σχετίζονται με την οργανωμένη πολυπλοκότητα που διέπει το ανοιχτό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, όπως η οργάνωση, η συνολικότητα, η κατευθυντικότητα, η τελεολογία, και η διαφοροποίηση λαμβάνονται υπόψη, όπως και έννοιες και λειτουργίες όπως η αλληλεξάρτηση ανάμεσα στα στοιχεία, η οργάνωση των σχέσεων στα διάφορα επίπεδα, οι αναδυόμενες συμπεριφορές του συστήματος, οι ροές στο σύστημα (κυκλικές, γραμμικές) και η ισορροπία (Hmelo, Holton & Kolodner 2000).

Η συστημική σκέψη υποστηρίζει ότι οι οργανισμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται ως συνολικές οντότητες ή συστήματα, των οποίων η ταυτότητα και η ακεραιότητα πρέπει να γίνουν σεβαστές. Οι πρώτοι συστημικοί επιστήμονες αναφέρουν ότι οι οργανισμοί έχουν αναδυόμενες (emergent) ιδιότητες, οι οποίες δεν υπάρχουν στα τμήματά τους.

Η βασική θεώρηση των μηχανιστών ότι το σύμπαν αποτελείται από κομμάτια, τακτοποιημένα ιεραρχικά, καθένα από τα οποία μπορούν να μελετηθούν ανεξάρτητα, τίθεται υπό αμφισβήτηση. Βέβαια, η συστημική σκέψη, αναπτύχθηκε ως εναλλακτική της μηχανιστικής και αποδείχθηκε ικανοποιητικότερη για την εξήγηση όχι μόνο πολύπλοκων βιολογικών, αλλά και κοινωνικών φαινομένων. Είναι χαρακτηριστικό το παράδειγμα οργανώσεων που απέτυχαν να λειτουργήσουν καλά ως όλον, όταν όλα τα μέρη τους βελτιστοποιήθηκαν χωριστά. Μια τέτοια μετατόπιση από τη μηχανιστική στη συστημική σκέψη χαρακτηρίζεται από αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζουμε ορισμένες έννοιες και φαινόμενα. Για παράδειγμα, στη μηχανιστική σκέψη, ένα σύστημα είναι ένα σύνολο μερών, όπου «το όλον είναι ίσο με το άθροισμα των μερών». Στη συστημική σκέψη, το όλον υπερβαίνει το άθροισμα των μερών του, αφού σύστημα είναι ένα πολύπλοκο και εξαιρετικά διασυνδεδεμένο δίκτυο μερών, το οποίο ως σύνολο επιδεικνύει ιδιότητες που δεν ενυπάρχουν στα μέρη που το αποτελούν. Το σύστημα, δηλαδή, δε νοείται απλά ως συλλογή στοιχείων, αλλά ως μια οργάνωση από αλληλοεξαρτώμενες ενότητες, όπου η συμπεριφορά ενός στοιχείου επηρεάζει και επηρεάζεται από τη συμπεριφορά των άλλων. Η συμπεριφορά του συστήματος εξαρτάται κυρίως από τον τρόπο με τον οποίο είναι οργανωμένες οι ενότητές του (Flood & Jackson 1991). Άλλοι μελετητές δίνουν με έναν ιδιαίτερα

σηματικό τρόπο την έννοια του συστήματος: σύστημα είναι : α) ένα σύνολο από μέλη, β) ένα σύνολο από ιδιότητες των μελών, γ) ένα σύνολο από τις σχέσεις ανάμεσα σε αυτά τα μέλη, δ) ένα σύνολο από αναδυόμενες ιδιότητες, που προκύπτουν από τα προαναφερθέντα και αλληλεπιδρούν με αυτά αλλά και με το περιβάλλον (Παρίτσης 2003). Όμως το σύστημα δεν ορίζεται μόνο από τον εσωτερικό του κόσμο, αλλά αναγνωρίζεται ως τέτοιο, μόνο όταν μπορεί να διαχωριστεί από κάποιο περιβάλλον. Αυτό σημαίνει ότι ο παρατηρητής είναι εκείνος που αποφασίζει τι αντιλαμβάνεται ως «σύστημα» και τι ως περιβάλλον. Τα συστήματα δημιουργούνται όταν υπάρχει διάκριση ανάμεσα στα στοιχεία που πρέπει να βρίσκονται «μέσα» (στο σύστημα) και σε αυτά που παραμένουν «έξω» (στο περιβάλλον). Θεωρούνται πολύ σημαντικές οι διεργασίες επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης που συμβαίνουν ανάμεσα στα στοιχεία ενός συστήματος και στα χαρακτηριστικά των στοιχείων αυτών.

Δύο λειτουργίες λαμβάνουν χώρα σε κάθε σύστημα: το ρέειν, το άνοιγμα του συστήματος για να πάρει ύλη, ενέργεια και πληροφορίες, και το δομείν, το κλείσιμο των ορίων, για να συνεχιστεί η αναδόμηση του συστήματος. Η συστημική έννοια της «ανοιχτότητας» αναφέρεται στο επίπεδο της δομής, ενώ η έννοια της «κλειστότητας» αναφέρεται στο επίπεδο της οργάνωσης.

Σύμφωνα με τη συστημική προσέγγιση ο άνθρωπος είναι ένα ανοιχτό σύστημα, δηλαδή μία οντότητα/δίκτυο της οποίας η συμπεριφορά αλλάζει βάσει των συνθηκών που βρίσκονται έξω από τα σύνορά της, δηλαδή αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του. Κάθε αλλαγή σε οποιονδήποτε κόμβο του συστήματος θα προκαλέσει αλλαγές και στους άλλους κόμβους – οι οποίες όμως δεν είναι απαραίτητο ότι είναι προβλέψιμες. Τα ανοιχτά συστήματα είναι «τελεολογικά»: έχουν σκοπό και προσαρμόζονται καθώς κινούνται προς το στόχο. Η αλληλεπίδραση ενός ανοιχτού συστήματος με το περιβάλλον χωρίζεται σε δύο μέρη:

- είσοδος: όλα όσα εισχωρούν στο σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού από το περιβάλλον του.

- έξοδος: όλα όσα εξέρχονται από το σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού στο εκάστοτε οριζόμενο ως περιβάλλον του. Η έξοδος του συστήματος είναι το άμεσο ή έμμεσο αποτέλεσμα της εισόδου του. Το σύστημα ενεργεί ως ένας ενεργός επεξεργαστής πληροφοριών, ώστε να μετατρέπει την είσοδο σε έξοδο και η έξοδος να μην είναι ίδια με την είσοδο. Η διαδικασία της εισόδου/εξόδου δύναται να συμβαίνει συνεχώς ή σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ως σύστημα ο ανθρώπινος οργανισμός είναι ιεραρχικά δομημένος (hierarchically structured) και αποτελείται από διαφορετικά επίπεδα. Η ανάλυση σε ένα υψηλό επίπεδο μας δίνει μία πιο ολοκληρωμένη όψη της οργάνωσης του συστήματος, χωρίς ανάλυση των λεπτομερειών των επιμέρους στοιχείων. Σε χαμηλότερο επίπεδο γίνεται φανερή η αλληλεπίδραση των πολλών επιμέρους στοιχείων (υποσυστήματα), χωρίς όμως να γίνεται κατανοητή η οργάνωση του συστήματος στο σύνολό του (whole). Στην περίπτωση του ανθρώπινου οργανισμού η

αρχή της προσθετικότητας δεν ισχύει γιατί οι αλληλεπιδράσεις των επιμέρους στοιχείων του οργανισμού δεν είναι γραμμικές, αλλά αποτελούνται από δίκτυα αλληλεπιδράσεων υψηλής πολυπλοκότητας τα οποία μπορούν να κατανοηθούν εξεταζόμενα μόνο βάσει ενός κοινού σκοπού (common purpose): τη διατήρηση του οργανισμού σε υγιή κατάσταση. Αυτός ο κοινός σκοπός λειτουργεί στο επίπεδο του συνόλου και δεν έχει κανένα απολύτως νόημα στο επίπεδο του μεμονωμένου οργάνου ή κυττάρου. Ειδικότερα, οι αλληλεπιδράσεις των επιμέρους στοιχείων του συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού, ανάμεσα σε όλα τα επίπεδά του, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός συνόλου (whole), το οποίο έχει ιδιότητες περισσότερες από το άθροισμα των ιδιοτήτων των επιμέρους στοιχείων του (the whole is more than the sum of its parts), όπου το «περισσότερο» αναφέρεται στους νόμους του υψηλότερου επιπέδου που στρέφουν τα επιμέρους στοιχεία σε έναν τρόπο λειτουργίας που δεν μπορεί να παραχθεί από τους νόμους των χαμηλότερων επιπέδων.

Τα βασικά εργαλεία που χρησιμοποιούμε από την επιστήμη της συστημικής είναι η ποικιλία, ο αυτο-αναφορικότητα, η κατευθυντικότητα σε τελικό σκοπό, ο έλεγχος, οι μηχανισμοί ελέγχου, οι ιεραρχίες, και, τέλος, η αυτο-οργάνωση, η δυναμική αυτορρύθμιση, η ανάδυση και η προσαρμογή (Σπύρου & Αρνέλλος 2002; Αρνέλλος 2007; Arnellos, Spyrou & Darzentas 2010).

Ποικιλία και ομοιότητα

Σύμφωνα με τον Heylighen (Heylighen 1990) η επιπρόσθετη πληροφορία, η οποία συνοψίζει την ιστορία του συστήματος πριν από τη στιγμή της πρόβλεψης της εξόδου του λόγω της επίδρασης μελλοντικής εισόδου, ονομάζεται *κατάσταση (state)* του συστήματος. Κάθε στιγμή t το σύστημα χαρακτηρίζεται από μία κατάσταση $s(t)$. Η κατάσταση ενός συστήματος μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή, είναι το σύνολο των αριθμητικών τιμών των επιμέρους μεταβλητών του συστήματος για τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή (Ashby 1960). Οι καταστάσεις ενός συστήματος μπορούν να περιγραφούν σύμφωνα με το σύνολο των στιγμιαίων τιμών όλων των μεταβλητών του συστήματος.

Ποσοτικό μέτρο που αντιπροσωπεύει το μέγεθος του χώρου κατάστασης ενός συστήματος ή απλά τον αριθμό των ξεχωριστών καταστάσεών του, είναι η *ποικιλία (variety)* του συστήματος. Η ποικιλία αντιπροσωπεύει την ελευθερία του συστήματος στην επιλογή συγκεκριμένων καταστάσεων και συνεπώς την αβεβαιότητα που έχουμε για το ποια κατάσταση κατέχει το σύστημα μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Η ποικιλία σχετίζεται με το πλήθος των καταστάσεων στις οποίες μπορεί να περιέλθει ένα σύστημα, τις δυνατότητες που παρουσιάζει για την αντιμετώπιση προβλημάτων, τις προσαρμοστικές αναπαραστάσεις που δύναται να λάβει, τις επιλεκτικές ενεργοποιήσεις του ή άλλως τις οργανώσεις του συστήματος. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλία των διαθέσιμων ενεργειών ενός ελεγκτή, τόσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλία των παρενοχλήσεων που μπορεί να αντισταθμίσει. Από τη στιγμή που ο αριθμός των εξωτερικών παρενοχλήσεων ενός συστήματος είναι απεριόριστος, πρέπει πάντα να προσπαθούμε να μεγιστοποιούμε την εσωτερική του ποικιλία, έτσι

ώστε να είναι προετοιμασμένο για όλες τις προβλεπόμενες και μη εξωτερικές επιρροές. Έτσι, η ποικιλία είναι βασικός όρος για τη σταθερότητα του συστήματος (*ομοιόσταση*).

Όσο περισσότερες δυνατότητες αντίδρασης έχει ο ανθρώπινος οργανισμός στην επίδραση ποικίλων στρεσογόνων παραγόντων, όσο δηλαδή μεγαλύτερη ποικιλία αντίδρασης έχει, τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει να διατηρήσει τη σταθερότητα του ως σύστημα. Όσο μειώνεται η ποικιλία, όσον αφορά τη δυνατότητα αντίδρασης, τόσο απειλείται η σταθερότητα του συστήματος. Η εξαφάνιση συμπτωμάτων του ανθρώπινου οργανισμού με τη χρήση καταπιεστικών θεραπειών (αντικαταθλιπτικά, αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιπυρετικά, αντισταμινικά, αντιφλεγμονώδη) οδηγεί στην ελάττωση της ποικιλίας του συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού και ακολούθως ανισορροπία και αδυναμία προσαρμογής στις ταχέως μεταβαλλόμενες καταστάσεις.

Με βάση τα παραπάνω ο υγιής οργανισμός τελεί υπό συνθήκες υψηλής διαθέσιμης ποικιλίας, κοντά στο μέγιστο δυνατό.

Η *ομοιόσταση* είναι μία από τις σημαντικότερες ιδιότητες των ανοιχτών και πολύπλοκων συστημάτων. Ο όρος εισήχθη το 1932 από τον Αμερικανό φυσιολόγο Walter Cannon. Ένα ανοιχτό και πολύπλοκο σύστημα που διατηρεί τη δομή και τις λειτουργίες του μέσω της πολλαπλότητας δυναμικών ισορροπιών που ελέγχονται αυστηρά από αλληλοεξαρτώμενους ρυθμιστικού μηχανισμούς, αντιδρά σε κάθε αλλαγή του περιβάλλοντος, ή σε κάθε τυχαία παρενόχληση, μέσω μιας σειράς ισομεγεθών και αντίρροπων μετατροπών, με τελικό σκοπό τη διατήρηση της εσωτερικής ισορροπίας. Ένα τέτοιο σύστημα λέμε ότι τελεί υπό τους όρους της ομοιόστασης. Με άλλα λόγια, κάθε σύστημα διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό επιλογών προκειμένου να αναπτύξει σχέσεις αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον του. Με την εμφάνιση κάποιας διαταραχής, ο οργανισμός τείνει να επιστρέψει στην αρχική του κατάσταση και η τάση του αυτή τον υποχρεώνει να προσαρμοστεί στις περιβαλλοντολογικές μεταβολές κατά ποικίλους τρόπους. Δηλαδή, αντιμετωπίζει την αλλαγή με όποια μέσα έχει στη διάθεσή του. Στην περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται η επαναφορά στη θέση ισορροπίας, το σύστημα αποκτά καινούργια συμπεριφορά, η οποία έχει πολύ αυστηρότερους περιορισμούς από την προηγούμενη. Εάν οι παρενοχλήσεις συνεχιστούν, το σύστημα μπορεί να οδηγηθεί στην καταστροφή. Η διατήρηση της ισορροπίας σε ένα πολύπλοκο σύστημα δεν είναι καθόλου εύκολη. Το σύστημα πρέπει να προσαρμόζεται στο περιβάλλον του και συγχρόνως να εξελίσσεται.

Η ποικιλία και η πολυπλοκότητα είναι άρρηκτα συνδεδεμένες. Η ποικιλία είναι ένας βασικός όρος για τη σταθερότητα του συστήματος. Στην πραγματικότητα η ομοιόσταση μπορεί να διατηρηθεί μόνο όταν υπάρχει μεγάλη ποικιλία ελεγκτών. Το τελευταίο ισχυροποιείται μέσω του νόμου της αναγκαίας ποικιλίας.

Η ομοιόσταση μπορεί να θεωρηθεί και ως δυναμική αυτο-ρύθμιση ενός συστήματος. Η αλληλεπιδραστική διεργασία των στοιχείων του συστήματος στο μηχανισμό της ομοιόστασης ενεργεί πάνω στη δομική σταθερότητα του συστήματος.

Αν η πραγματική ποικιλία ενός συστήματος είναι μικρότερη από αυτή που θεωρητικά δύναται να εμφανίσει τότε το σύστημα βρίσκεται υπό περιορισμό (υπό εξέλιξη). Ο περιορισμός C ενός συστήματος ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της πραγματικής ποικιλίας του συστήματος: $C = V_{max} - V$. Η διαφορά αυτή μπορεί να ερμηνευθεί ως πληροφορία. Ο περιορισμός είναι που μειώνει την αβεβαιότητά μας για την κατάσταση ενός συστήματος και μας επιτρέπει να κάνουμε δύσκολες προβλέψεις για αυτό. Η πληροφορία είναι τάξη, οργάνωση, έλλειψη πιθανότητας, δηλαδή, το αντίθετο της εντροπίας, που αντιπροσωπεύει την αταξία, την έλλειψη οργάνωσης και την πιθανότητα. Η εντροπία μετράει την έλλειψη πληροφορίας σε ένα σύστημα. Η συλλογή πληροφορίας έχει ως αντίτιμο τη μείωση της εντροπίας (Ruben 1985; Volkenstein 2009).

Ο περιορισμός στο σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού εκφράζει ουσιαστικά το μέτρο της ασθένειας του οργανισμού. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της πραγματικής ποικιλίας του ανθρώπινου οργανισμού, τόσο ο περιορισμός του συστήματος αυξάνει και άρα μεγαλώνει το μέτρο της ασθένειας του οργανισμού. Αυτό σημαίνει ότι όσο ο οργανισμός διατηρεί ικανοποιητικό βαθμό ποικιλίας του χώρου καταστάσεων που μπορεί να βρεθεί, τόσο πιο υγιής και σταθερός είναι, τόσο προστατευμένος από τη νόσο είναι. Δηλαδή, το μέτρο της ασθένειας και η μέγιστη δυνατή ποικιλία του οργανισμού σε μία δεδομένη χρονική στιγμή είναι ποσά αντιστρόφως ανάλογα.

Από την άλλη, το παθολογικό σύμπτωμα θεωρείται σα μια ξαφνική ποιοτική αλλαγή στη χρονική εξέλιξη μιας ασθένειας, δηλαδή μια διακλάδωση που λαμβάνει χώρα. Αυτή η αλλαγή μπορεί να προκαλείται είτε από ενδογενείς παράγοντες είτε από εξωγενή ερεθίσματα, που μεταβάλουν μια ή περισσότερες από τις κρίσιμες παραμέτρους ελέγχου. Σύμφωνα με αυτόν τον τρόπο σκέψης, η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να στοχοποιεί αυτές τις παραμέτρους ελέγχου με σκοπό να τις τροποποιήσει ώστε να επαναφέρει τις φυσιολογικές συνθήκες. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την κλασική ιατρική προσέγγιση όπου η προσπάθεια εντοπίζεται στην απαλοιφή των συμπτωμάτων με μια γραμμική λογική που συσχετίζει το θεραπευτικό ερέθισμα με το αποτέλεσμα του μέσω αναλογίας. Αυτή η γενική θεώρηση των νοσημάτων και των συμπτωμάτων αναφέρεται ως «δυναμική ασθένεια» και πρόκειται για έναν όρο που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί από παλαιότερα. Ο όρος «δυναμική ασθένεια» συλλαμβάνει την αίσθηση των ανώμαλων ρυθμών, που μπορεί να είναι είτε πιο κανονικοί είτε πιο ακανόνιστοι από το φυσιολογικό, και προκύπτουν από τις τροποποιήσεις στο φυσιολογικό έλεγχο των συστημάτων που οδηγούν σε διχοτόμηση στα δυναμικά. Δηλαδή, το διακριτικό στοιχείο μεταξύ της υγείας και της δυναμικής ασθένειας είναι η αλλαγή των δυναμικών από το φυσιολογικό, και όχι η κανονικότητα ή όχι των δυναμικών.

Το φαινόμενο της αυτο-αναφορικότητας

Τα δυναμικά συστήματα, στα οποία μπορούμε να μελετήσουμε τη μετατροπή της εξόδου σε είσοδο δημιουργώντας μία κυκλική σχέση αιτίου και αιτιατού, οδηγούνται στο παράδοξο της αυτο-αναφοράς ή κλειστής κυκλικότητας (self-reference), με την έννοια ότι παραπέμπει, αναφέρει και συσχετίζει τις λειτουργίες του στον εαυτό του. Από τη στιγμή που κάθε έμβιο σύστημα κατασκευάζει τα επιμέρους στοιχεία του, τότε έχει και μια συγκεκριμένη τάση να διατηρεί τον εαυτό του ανέπαφο από τυχόν αλλαγές και μετατροπές. Η αυτο-αναφορικότητα ενός συστήματος πηγάζει από τη λειτουργία ελέγχου του κώδικά του (Geyer 2002). Η αυτο-αναφορικότητα αποτελεί πρωτογενή δείκτη της πολυπλοκότητας ενός δυναμικού συστήματος (Hemper, Pineda & Smith 2011).

Στην προκείμενη περίπτωση τα άτομα με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού στερούνται της ιδιότητας της αυτο-αναφοράς, δεν αυτο-αναφέρονται και έτσι οδηγούνται στη διάσπαση της κυκλικής σχέσης αιτίου και αιτιατού, με αποτέλεσμα την ελλειμματικότητα στην κοινωνικοποίηση και την επικοινωνία.

Από την άλλη, ένα αντιπροσωπευτικό κυβερνητικό αυτο-αναφερόμενο σύστημα είναι η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και παραγωγή του πυρετού, όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

Έλεγχος και μηχανισμοί και ιεραρχίες ελέγχου

Η αποφυγή αποχώρησης ενός συστήματος από την επιθυμητή κατάσταση γίνεται μέσω λειτουργιών ελέγχου. Ο έλεγχος ενός συστήματος μπορεί να θεωρηθεί ως μείωση της ποικιλίας του, καθώς οι εξωτερικές παρενοχλήσεις (οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό ποικιλίας), επηρεάζουν την εσωτερική κατάσταση του συστήματος που πρέπει να διατηρηθεί όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην κατάσταση που εκφράζει τον τελικό του σκοπό και η οποία παρουσιάζει χαμηλό βαθμό ποικιλίας. Υπάρχουν άπειρα συστήματα ελέγχου στον ανθρώπινο οργανισμό.

Προκειμένου το σύστημα να πετύχει το στόχο του, θα πρέπει να έχει ένα τρόπο ώστε να παρεμποδίσει τις δράσεις των παρενοχλήσεων στις σημαντικές μεταβλητές του. Τρεις βασικές μέθοδοι υπάρχουν για τη διενέργεια μιας τέτοιας ρύθμισης:

- η *απομονωτική βαθμίδα (buffering)*: αυτός ο μηχανισμός απορροφά παθητικά και εκμηδενίζει τις διάφορες παρενοχλήσεις χωρίς ενεργή παρέμβαση.

- η *ανατροφοδότηση/ανάδραση (feedback)*: το σύστημα αντισταθμίζει ένα σφάλμα του ή μια απόκλιση του από το σκοπό του, αφού αυτή έχει ήδη συμβεί. Δηλαδή, το ίδιο το σφάλμα χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της δράσης ελέγχου στο σύστημα. Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία κάποιο τμήμα της στιγμιαίας εξόδου ενός συστήματος ανακατευθύνεται και επανατροφοδοτείται στο σύστημα ως νέα είσοδος. Η τελευταία χρησιμοποιείται εσωτερικά ώστε το σύστημα να αυτορρυθμίσει τη συμπεριφορά ή και τη δομή του με βάση την αμέσως προηγούμενη έξοδό του και κάποιους έμφυτους κανόνες. Η ανατροφοδότηση μπορεί να συμβαίνει σε κάθε κύκλο

είσοδου-επεξεργασίας-εξόδου, οπότε το σύστημα λέγεται πως περιέχει έναν αναδραστικό βρόχο.

Το μειονέκτημα αυτού του ρυθμιστικού μηχανισμού είναι ότι πρώτα πρέπει να επισυμβεί η απόκλιση του συστήματος και η παραγωγή σφάλματος και μετά να δράσει σχετικά. Στην περίπτωση που η επαναλαμβανόμενη επίδραση της εξόδου στην είσοδο ενισχύει ή ενδυναμώνει το σύστημα προς την προηγούμενη κατάστασή του, έχουμε *θετική ανατροφοδότηση (positive feedback)*. Στην περίπτωση αυτή, δηλαδή, η επανατροφοδότηση κάποιας εξόδου οδηγεί σε κατάλληλη αυτορύθμιση του συστήματος ώστε να προσπαθήσει να μεγιστοποιήσει στο μέλλον την επίμαχη έξοδο (με αποτέλεσμα να ενισχύεται η πιθανότητα αποκλίσεων, ποικιλομορφίας και μεταβολών). Εάν η αντίδραση του συστήματος μετά την ανατροφοδότηση είναι αντίθετη από την αντίδραση πριν από αυτή (δηλαδή η αρχική αλλαγή εξουδετερώνεται ή ελαττώνεται), τότε η ανατροφοδότηση είναι *αρνητική (negative feedback)*. Στην περίπτωση αυτή η επανατροφοδότηση κάποιας εξόδου οδηγεί σε κατάλληλη αυτορρύθμιση του συστήματος ώστε να προσπαθήσει να εξαφανίσει στο μέλλον την επίμαχη έξοδο (έτσι ενισχύεται η διατήρηση του συστήματος παρά τις πιθανές εξωτερικές μεταβολές).

Η θετική ανατροφοδότηση έχει ως αποτέλεσμα την εκθετική ανάπτυξη του συστήματος ή την άμεση εξασθένησή του. Κάθε επιπρόσθετη πληροφορία εισάγει μία καινούργια προσθετική ποσότητα, όπως το φαινόμενο της χιονοστιβάδας. Στην περίπτωση της θετικής ανατροφοδότησης, καθώς η έξοδος του συστήματος επιστρέφει στην είσοδο, αυξάνεται η απόκλιση από μια τιμή σύγκρισης με αποτέλεσμα να αποσταθεροποιείται συνεχώς η κατάσταση του συστήματος, έτσι ώστε αυτό είτε να αποδομείται και να διαλύεται πλήρως ή να αναδομείται και να αναδιαμορφώνεται σε μια νέα κατάσταση. Η αρνητική ανατροφοδότηση σταθεροποιεί το σύστημα και το οδηγεί σε μία προσαρμοστική (adaptive) συμπεριφορά, οδηγώντας τις αποκλίσεις του σε κατάσταση ισορροπίας.

Πολλά είναι τα παραδείγματα της θετικής ανατροφοδότησης στον τομέα της φυσιολογίας (Guyton & Hall 2016): α) Συσπάσεις κατά τον τοκετό: όταν συμβαίνει μία σύσπαση η ορμόνη ωκυτοκίνη παράγει νευρικό ερέθισμα που διεγείρει τον υποθάλαμο ώστε να παράγει περισσότερη ωκυτοκίνη, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τις συσπάσεις της μήτρας, τόσο σε συχνότητα όσο και σε ένταση, ώστε να ολοκληρωθεί ο τοκετός. Οι συσπάσεις της μήτρας σταματούν όταν γεννηθεί το παιδί. β) Πήξη του αίματος: όταν ένας ιστός τραυματιστεί, απελευθερώνονται χημικές ουσίες που οδηγούν στη διέγερση των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν χημικές ουσίες που οδηγούν στην περαιτέρω ενεργοποίησή τους, προκαλώντας έναν ταχύ καταρράκτη αντιδράσεων με σκοπό το σχηματισμό θρόμβου και το σταμάτημα της αιμορραγίας. γ) Γαλουχία: όσο περισσότερο το βρέφος απομυζά τη θηλή του μαστού της μητέρας του, τόσο περισσότερα ερεθίσματα φθάνουν στο νωτιαίο μυελό και από εκεί στον υποθάλαμο με σκοπό την περαιτέρω παραγωγή προλακτίνης και τη συνεπόμενη έκκριση περισσότερου μητρικού γάλακτος. Η γαλουχία σταματά όταν το βρέφος σταματά να θηλάζει. Η θετική ανατροφοδότηση κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη

γενετική και ειδικότερα στην κυτταρική διαφοροποίηση όπως και στη γένεση και ανάπτυξη του καρκίνου. Μηχανισμοί θετικής ανατροφοδότησης είναι δυνατόν να ενισχυθούν περαιτέρω με την παρουσία θορύβου (noise) και έτσι να προκύψουν π.χ. πληθυσμοί κυττάρων τελείως διαφορετικοί από το ίδιο πατρικό κύτταρο (Veening et al 2008). Από την άλλη, στην ανοσολογία, στο φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα βρόχοι θετικής ανατροφοδότησης χρησιμοποιούνται για να ενισχύσουν τη λειτουργία των Β λεμφοκυττάρων. Όταν ένα Β λεμφοκύτταρο δεσμεύει τα αντισώματά του σε ένα αντιγόνο και ενεργοποιείται, απελευθερώνει αντισώματα και εκκρίνει την πρωτεΐνη συμπληρώματος C3. Το C3 και τα αντισώματα των Β λεμφοκυττάρων δεσμεύουν το παθογόνο και αυτό οδηγεί σε επιτάχυνση της έκκρισης περισσότερων αντισωμάτων και C3 από το Β λεμφοκύτταρο, ολοκληρώνοντας το βρόχο θετικής ανατροφοδότησης, με σκοπό την αποτελεσματική έκφραση της άμυνας του οργανισμού έναντι στους εισβολείς (William 1993). Αν ένας τέτοιος βρόχος θετικής ανατροφοδότησης δε λειτουργήσει σωστά, είναι δυνατόν να προκύψει δυνητικά θανατηφόρα αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος από την υπερβολική απελευθέρωση κυτταροκινών, για παράδειγμα (Osterholm 2005). Η απόπτωση, τέλος, ένας μηχανισμός προγραμματισμένου θανάτου γηρασμένων ή κατεστραμμένων κυττάρων, περιέχει βρόχους θετικής ανατροφοδότησης στους οποίους εμπλέκονται ειδικά ένζυμα-πρωτεάσες που λέγονται κασπάσες (caspase). Αποτυχία κεντρικού ελέγχου σε αυτό το μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης σχετίζεται με τον καρκίνο και τη νόσο Parkinson. Ακόμη και στον τομέα της ψυχολογίας, αναγνωρίζονται παραδείγματα βρόχων θετικής ανατροφοδότησης: θεωρείται ότι τα χαρισματικά παιδιά λειτουργούν ωθούμενα από κύκλους θετικής ανατροφοδότησης: θέτουν αρχικά τους μαθησιακούς τους στόχους, η επίτευξη αυτών στη συνέχεια τους τροφοδοτεί με ικανοποίηση, η οποία περαιτέρω τα κάνει να θέτει υψηλότερους στόχους στη συνέχεια κ.ο.κ. (Winner 1997). Κατά τον ίδιο τρόπο το φαινόμενο «παιδί-θαύμα» μπορεί να εξηγηθεί με όρους θετικής ανατροφοδότησης ανάμεσα στη μνήμη εργασίας (working memory) και την παρεγκεφαλίδα (Vandervert 2009a; Vandervert 2009b).

Κλασικό παράδειγμα αρνητικής ανατροφοδότησης από τον τομέα της φυσιολογίας είναι η ρύθμιση του σακχάρου του αίματος: τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης του αίματος διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της γλυκόζης, η οποία με τη σειρά της ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης (Guyton & Hall 2016).

- η *πρόσθια τροφοδότηση (feedforward)*: ο έλεγχος μέσω της πρόσθιας τροφοδότησης θα εκμηδενίσει την παρενόχληση πριν αυτή προλάβει να επηρεάσει τις σημαντικές μεταβλητές του συστήματος. Αυτό προϋποθέτει την ικανότητα του συστήματος να προβλέπει την επίδραση των εξωτερικών παρενοχλήσεων στο σκοπό του, ειδάλως δε θα είναι σε θέση να αξιολογήσει ποιες παρενοχλήσεις πραγματικά παρεμποδίζουν το σύστημα. Η πρόσθια τροφοδότηση είναι πολύ χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου οι εξωτερικές παρενοχλήσεις δεν είναι συνεχείς ή αναπτύσσονται τόσο γρήγορα, όπου η εφαρμογή οποιουδήποτε είδους ανατροφοδότησης θα ήταν

άκαιρη ή όταν η αναπαράσταση ενός συστήματος γίνει αρκετά πολύπλοκη, έχει δηλαδή πολλές πιθανές καταστάσεις.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, στους μηχανισμούς ελέγχου μέσω της πρόσθιας τροφοδότησης και της ανατροφοδότησης θα πρέπει το σύστημα να μπορεί να αντισταθμίζει όλες τις επιρροές του περιβάλλοντος παράγοντες αντίστοιχες ενέργειες, τόσες όσες και το πλήθος των διαφορετικών περιβαλλοντικών επιρροών. Και καθώς ο αριθμός των τελευταίων είναι απεριόριστος, πρέπει το σύστημα να προσπαθεί πάντα να μεγιστοποιήσει την εσωτερική του ποικιλία, ώστε να είναι προετοιμασμένο για όλες τις προβλεπόμενες και μη εξωτερικές επιρροές, ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητά του, η ομοιόστασή του και ο σκοπός του.

Στα πολύπλοκα συστήματα ελέγχου, όπως είναι ο ανθρώπινος οργανισμός, οι στόχοι κατατάσσονται σε ιεραρχίες, όπου οι υψηλότεροι στόχοι ελέγχουν τις ρυθμίσεις των κατώτερων. Ο απαιτούμενος αριθμός επιπέδων εξαρτάται από τη ρυθμιστική ικανότητα κάθε βρόχου ελέγχου. Όσο πιο μικρή η ικανότητα του κάθε βρόχου να ελαττώνει την ποικιλία των παρενοχλήσεων του περιβάλλοντος, τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των αναγκαίων επιπέδων. Το τελευταίο είναι γνωστό ως ο νόμος της απαραίτητης ιεραρχίας του Aulín. Όμως η αύξηση του αριθμού των επιπέδων έχει αρνητικό αποτέλεσμα στη συνολική ρυθμιστική ικανότητα του ελεγκτή, εφόσον, όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των σημάτων των αντιλήψεων και των δράσεων που πρέπει να μεταφερθούν από το ένα επίπεδο στο άλλο, τόσο μεγαλύτερη η απώλειά τους λόγω θορύβου, αλλοίωσης και καθυστέρησης. Ως εκ τούτου, είναι προτιμότερο να μεγιστοποιηθεί η ρυθμιστική δυνατότητα του κάθε επιπέδου, ώστε να μειωθεί ο αριθμός τους.

Στα αυτο-οργανωμένα συστήματα ο έλεγχος είναι *κατανεμημένος (distributed)*, καθώς όλα τα μέρη του συστήματος συνεισφέρουν το ίδιο στην τελική διάταξη και δεν υφίσταται η δομή του κεντρικού ελεγκτή που λειτουργεί ως ένα φυσικά διαχωρισμένο υποσύστημα το οποίο ασκεί μεγάλη επιρροή στα υπόλοιπα υποσυστήματα.

Οργάνωση και αυτο-οργάνωση

Οργάνωση είναι το σύνολο των σχέσεων και διεργασιών της *επικοινωνίας*, του συντονισμού και του προσανατολισμού μεταξύ των στοιχείων και των μεταβλητών ενός συστήματος, τα οποία καθορίζουν τα δυναμικά της αλληλεπίδρασης και των μετατροπών που λαμβάνουν χώρα σε αυτό και συνιστούν την ενότητά του είτε από την πλευρά του παρατηρητή, είτε για το ίδιο. Η έννοια της οργάνωσης είναι συναφής με τη λειτουργία δύο ή περισσότερων μεταβλητών και συσχετίζεται με την έννοια της επικοινωνίας. Η ύπαρξη επικοινωνίας από το Α στο Β, αναγκαστικά προϋποθέτει κάποιο *περιορισμό*, κάποια συσχέτιση μεταξύ των γεγονότων του Α και του Β. Άρα η οργάνωση σχετίζεται με την *περίσσεια πληροφορίας*. Μια μορφή οργάνωσης είναι καλή, εάν καταφέρνει να διατηρεί το σύστημα σταθερό σε μία καθορισμένη κατάσταση ισορροπίας. Η καλή οργάνωση είναι η σχέση μεταξύ του συνόλου των παρενοχλήσεων και του σκοπού αυτού. Σε περίπτωση αλλαγής του συνόλου των παρενοχλήσεων, η οργάνωση γίνεται κακή, μη επιθυμητή.

Αυτο-οργάνωση είναι η ιδιότητα ενός συστήματος να μεταβαίνει εκούσια από μία λιγότερο κατάλληλη μορφή οργάνωσης σε μία περισσότερο κατάλληλη. Ένα σύστημα μπορεί να αυτο-οργανωθεί όταν δημιουργηθούν βρόχοι ανατροφοδότησης μεταξύ των στοιχείων του και επίσης, μεταξύ των στοιχείων και δομών που αναδύονται σε υψηλότερα ιεραρχικά επίπεδα. Αυτό οδηγεί το σύστημα σε πολύπλοκη και απρόβλεπτη συμπεριφορά (χάος), με αποτέλεσμα την ταχύτερη ανάπτυξή του μέχρι να φθάσει σε μία συγκεκριμένη και σταθερή κατάσταση, που ονομάζεται *ελκυστήρας (attractor)* του συστήματος.

Οι Maturana και Varela όρισαν ένα αυτό-οργανωμένο σύστημα σαν μια σύνθετη ενότητα: η οργανωτική συνοχή της δομής εξασφαλίζει την ενότητα που είναι σύνθετη, γιατί το σύστημα αποτελείται από συστατικά στοιχεία, των οποίων οι μεταξύ τους σχέσεις, αλλά και με άλλα συστήματα, συγκροτούν την οργανωτική ταυτότητα που ορίζει το σύστημα (Maturana & Varela 1980).

Η αυτο-οργάνωση προκύπτει αυθόρμητα και τη διάρκειά της το σύστημα εισάγει στο εσωτερικό του ενέργεια, τη μετασχηματίζει και εξάγει στο περιβάλλον εντροπία (συνήθως με τη μορφή θερμότητας), παράλληλα διατηρώντας ή ενισχύοντας μια πολύπλοκη εσωτερική δομή. Έτσι με την αυτο-οργάνωση ένα σύστημα παράγει πληροφορία που περιγράφει τον εαυτό του (Ashby 1947; Ashby 1962).

Ανάδυση

Η οργάνωση των συστατικών μερών ενός συστήματος προσδίδουν στο τελευταίο ιδιότητες οι οποίες δεν μπορούν να αναχθούν στις ιδιότητες των επιμέρους συστατικών μερών. Οι ιδιότητες αυτές ονομάζονται αναδυόμενες (*emergent properties/behaviors*) και είναι αφενός αυτό που επιτυγχάνουν συλλογικά όλα μαζί τα στοιχεία ενός συστήματος και δεν μπορούν να το επιτύχουν ξεχωριστά και αφετέρου, αυτό που το σύστημα επιτυγχάνει λόγω της σχέσης του με το περιβάλλον. Ουσιαστικά οι αναδυόμενες ιδιότητες είναι καινοφανείς συλλογικές συμπεριφορές οι οποίες δεν μπορούν να αναχθούν στα μεμονωμένα μέρη του συστήματος, αλλά οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις και τις συσχετίσεις, τόσο μεταξύ τους όσο και με το περιβάλλον, κατά τη διαδικασία της αυτο-οργάνωσης του συστήματος (Golstein 1999).

Η ανθρώπινη συνείδηση θεωρείται αναδυόμενη ιδιότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Κανένας μεμονωμένος νευρώνας δεν κατέχει την πληροφορία της αυτογνωσίας, της ελπίδας, της υπερηφάνειας, του φόβου ή της χαράς. Παρόλα αυτά, το σύνολο των νευρώνων του νευρικού συστήματος έχει την ικανότητα να παράγει τέτοιου είδους σύνθετα ανθρώπινα συναισθήματα και αυτή η παραγωγή δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποιο μεμονωμένο νευρώνα. Οι νευροβιολόγοι ισχυρίζονται ότι οι πολύπλοκες διασυνδέσεις μεταξύ των επιμέρους τμημάτων του νευρικού συστήματος οδηγούν στην ανάδυση ιδιοτήτων και συμπεριφορών που ανήκουν, όχι στα επιμέρους τμήματα, αλλά στο όλον.

Κατά αντίστοιχο τρόπο, στην επιστήμη της Χημείας, παρατηρούμε ότι λαμβάνουν χώρα χημικές αντιδράσεις όπου οι αρχές αιτίας-αποτελέσματος για κάθε ένα από τα μέρη που εμπλέκονται στην αντίδραση δεν μπορούν να προβλέψουν την

τελική έκβαση. Για παράδειγμα, όταν αντιδρούν το υδροχλωρικό οξύ (HCL) με το υδροξείδιο του νατρίου (NaOH), παράγεται αλάτι (NaCL) και νερό (H₂O), δηλαδή προϊόντα που δεν έχουν συνάφεια ούτε με το ισχυρό υδροχλωρικό οξύ ούτε με τη βάση του υδροξειδίου του νατρίου.

Τέλος, οι κοινωνιολόγοι θεωρούν ότι οι πόλεις (με τις υπο-περιοχές τους) αποτελούν εύστοχο παράδειγμα ανάδυσης ιδιοτήτων στο πλαίσιο της ανθρώπινης κοινωνικής αλληλεπίδρασης. Αν ένα άτομο ανοίξει ένα θέατρο σε ένα δρόμο, τότε στη συγκεκριμένη περιοχή θα αρχίσουν να συγχρωτίζονται άνθρωποι που ενδιαφέρονται για τα πολιτιστικά δρώμενα. Ως επακόλουθο, και άλλα θέατρα, αίθουσες τέχνης, μουσεία ή/και σχολεία θα εμφανίζονται τριγύρω, ώστε η περιοχή σταδιακά θα μεταμορφωθεί σε μία «πολιτιστική γωνιά». Κανένα μεμονωμένο άτομο δεν πήρε την απόφαση να δημιουργήσει ένα πολιτιστικό κέντρο. Ωστόσο, η συμβολή των κοινών ενδιαφερόντων τελικά δημιούργησε το χώρο προκειμένου να αναδυθεί η καινούργια ιδιότητα (η δημιουργία του πολιτιστικού κέντρου).

Προσαρμογή

Ένα σύστημα έχει τη δυνατότητα να παράγει μεγάλη ποικιλία ρυθμιστικών ενεργειών, καταλήγοντας σε πολλαπλές σταθερές διαμορφώσεις παρά τις ποικίλες περιβαλλοντικές αλλαγές, ώστε να διατηρηθεί ή να αναπτυχθεί. Αυτό το συνταίριασμα του συστήματος με το περιβάλλον είναι η προσαρμογή. Η προσαρμοστικότητα υποδηλώνει μία εξελικτική βιολογική προσέγγιση στην περιγραφή του συστήματος, υπό την έννοια ότι το σύστημα έχει τη δυνατότητα μάθησης. Η προσαρμογή εμπεριέχει την επιβίωση και την απάλειψη των μη προσαρμοσίμων, μη λειτουργικών χαρακτηριστικών του συστήματος. Το ερώτημα είναι ποιες ρυθμιστικές ενέργειες θα επιλέξει το σύστημα για να εναρμονιστεί τελικά με το περιβάλλον, παρά τα εμπόδια που θα εμφανιστούν.

Στη Βιολογία, η προσαρμογή των ζώντων οργανισμών στους διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες αποσκοπεί στην επιβίωση, την αναπαραγωγή και το βέλτιστο επίπεδο λειτουργικότητας. Στη Φυσιολογία, προσαρμογή είναι η συνεχής διαδικασία ρύθμισης των εσωτερικών λειτουργιών του οργανισμού με στόχο την ομοιόσταση. Προκειμένου για τον ανθρώπινο οργανισμό, αυτός έχει αναπτύξει διάφορους προσαρμοστικούς μηχανισμούς προκειμένου να επιβιώσει, μέχρι και γονοτυπικές μεταβολές, οι οποίες ουσιαστικά αποτελούν το σοβαρότερο και μη αναστρέψιμο προσαρμοστικό μηχανισμό του είδους.

Στην Ψυχολογία, προσαρμογή είναι η διαρκής διαδικασία κατά την οποία τα άτομα προσπαθούν να διατηρήσουν μία ισορροπία στα συναισθήματα και τις καταστάσεις του νου τους κατά τις αλληλεπιδράσεις μέσα στο κοινωνικό και πολιτιστικό τους περιβάλλον.

Στην Κοινωνιολογία, η προσαρμογή αφορά στις ρυθμίσεις που λαμβάνουν χώρα προκειμένου τα άτομα να συνεργαστούν σε ομάδες για ένα κοινό σκοπό.

Η θεωρία της αυτοποίησης

Η διαμόρφωση της θεωρίας της αυτοποίησης για βιολογικά και γνωσιακά συστήματα έχει συντελεστεί με το έργο των Humberto Maturana και Francisco Varela (Varela et al 1974; Maturana & Varela 1980; Varela & Maturana 1998) και προέκυψε ως εφαρμογή της θεωρίας συστημάτων στη βιολογία με στόχο τον ορισμό της ζωής. Σύμφωνα με αυτή, ένα γεγονός δεν προκαλεί απλώς κάποιο άλλο, αλλά μάλλον αποτελεί την αιτία για να ενεργοποιηθούν κάποια αποτελέσματα μέσα στην αυτο-οργανωσιακή λειτουργία του συστήματος. Το περιβάλλον δεν είναι αιτία για συγκεκριμένη συμπεριφορά, παρά μόνο το έναυσμα. Η συμπεριφορά εξαρτάται από τη δομή του συστήματος που ρυθμίζει/καθορίζει το πώς το σύστημα αντιλαμβάνεται το περιβάλλον του. Αυτο-ποιητικό σύστημα είναι ένα σύστημα που λειτουργεί ώστε να διατηρεί την εσωτερική του οργάνωση. Η θεωρία της αυτοποίησης αποδίδει τη βιολογική εξήγηση για το ότι η τέλεια αντικειμενικότητα είναι αδύνατη.

Αυτοποιητικό σύστημα είναι ένα ιεραρχικώς αυτο-οργανωμένο σύστημα A, τα μέρη του οποίου δημιουργούν (αυτο-δημιουργία) και καταστρέφουν (αυτο-κατάλυση), σε ένα συνεχή κύκλο, τα θεμελιώδη συστατικά που αποτελούν το ίδιο το A, με στόχο να διατηρήσουν σταθερή την κατάσταση παρά τις πιθανές περιβαλλοντικές μεταβολές.

Οι Maturana και Varela όρισαν ένα αυτο-οργανωμένο σύστημα ως μια σύνθετη ενότητα: η οργανωτική συνοχή της δομής εξασφαλίζει την ενότητα, που είναι σύνθετη, γιατί το σύστημα αποτελείται από συστατικά στοιχεία, των οποίων οι μεταξύ τους σχέσεις, αλλά και με άλλα συστήματα, συγκροτούν την οργανωσιακή ταυτότητα, που ορίζει το σύστημα. Το κύριο χαρακτηριστικό των έμβιων συστημάτων είναι η αυτο-διατήρηση, η οποία βασίζεται στην αυτο-αναπαραγωγή μέσα από τα ίδια τα όρια του συστήματος. Τα έμβια συστήματα διακρίνονται από τη δική τους οργάνωση, που είναι μια αυτο-αναφορική οργάνωση, αφού το βασικό χαρακτηριστικό της είναι το ότι τα συστήματα αυτά αποτελούν τα προϊόντα της ίδιας τους της οργάνωσης. Πρόκειται, δηλαδή, για μια κλειστή οργάνωση, που παράγει και τα συστατικά της στοιχεία και τις αλληλεπιδράσεις τους, που χαρακτηρίζουν την αυτονομία της. Κατά συνέπεια τα έμβια συστήματα δεν αναπαράγονται μόνο, δημιουργούν ακόμα και δικά τους μέρη, χρησιμοποιώντας συστατικά του ίδιου του περιβάλλοντος στο οποίο ζουν. Με άλλα λόγια, τα έμβια συστήματα είναι οργανωτικά κλειστά, αλλά πληροφοριακά ανοιχτά. Ως αποτέλεσμα, τα συστήματα αυτά είναι πολύ πιο δύσκολο να ελεγχθούν αφού οι αλληλεπιδράσεις τους με το περιβάλλον είναι κατά πολύ δυσκολότερο, εάν όχι αδύνατο, να προβλεφθούν, εκτός ίσως από μια ή δύο κινήσεις μπροστά (Luisi 2003).

Η θεωρία του χάους

Είναι γεγονός ότι στον κόσμο επικρατεί η διαταραχή, το χάος, η μη κανονικότητα και η μη προβλεψιμότητα. Τα περισσότερα βιολογικά συστήματα, καθώς και πολλά φυσικά συστήματα, είναι ασυνεχή, ανομοιογενή και ακανόνιστα. Η μεταβλητή, πολύπλοκη δομή και η συμπεριφορά των ζωντανών συστημάτων φαίνονται εξίσου πιθανό να προσεγγίζουν το χάος όσο και να συγκλίνουν σε κάποια κανονική μορφή. Οι ερευνητές μελετούν τους τρόπους με τους οποίους η τάξη αποδιοργανώνεται σε χάος, από την άλλη πλευρά ανακαλύπτουν τον τρόπο που το χάος δημιουργεί τάξη και, τέλος,

το συνδυαστικό κρίκο αυτών των κόσμων. Έτσι η προσοχή μετατοπίζεται από τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των δυναμικών συστημάτων στις ποιοτικές τους ιδιότητες και από την πρόβλεψη, τον έλεγχο και την ανάλυση των μερών σε ένα νέο ενδιαφέρον, εκείνο του τρόπου μεταβολής του μη προβλέψιμου συνόλου πραγμάτων (Strogatz 1994; Werndl 2009).

Για να χαρακτηριστεί η συμπεριφορά ενός συστήματος ως χαοτική, το σύστημα πρέπει να παρουσιάζει τις ακόλουθες ιδιότητες:

- πρέπει να παρουσιάζει ευαίσθητη εξάρτηση από τις αρχικές συνθήκες
- πρέπει να είναι τοπολογικά μεταβατικό
- το σύνολο των περιοδικών του τροχιών πρέπει να είναι πυκνό.

Ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες σημαίνει ότι το κάθε σημείο σε ένα τέτοιο σύστημα είναι αυθαίρετα στενά προσεγγίσιμο από άλλα σημεία με σημαντικά διαφορετικές τροχιές. Έτσι, μια αυθαίρετα μικρή διαταραχή της τρέχουσας τροχιάς μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετική μελλοντική συμπεριφορά. Με διαφορετικό τρόπο, ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες σημαίνει ότι δύο σημεία σε ένα τέτοιο σύστημα μπορούν να ακολουθήσουν ριζικά διαφορετικές τροχιές στο φυσικό χώρο, ακόμα και αν η διαφορά στις αρχικές συνθήκες είναι εξαιρετικά μικρή. Τα συστήματα συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο μόνο όταν η αρχική διαμόρφωση είναι ακριβώς η ίδια. Ουσιαστικά, αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται κανείς να προσδιορίσει τις αρχικές συνθήκες με απεριόριστη ακρίβεια, προκειμένου να προβλέψει πώς θα συμπεριφερθεί το σύστημα πέρα από έναν περιορισμένο «χρονικό ορίζοντα». Στην πράξη, βέβαια, μπορούμε να προσδιορίσουμε τις αρχικές συνθήκες με περιορισμένη μόνο ακρίβεια.

Η ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες είναι γνωστή ως το «φαινόμενο της πεταλούδας», που ονομάζεται έτσι εξαιτίας της εργασίας που παρέδωσε ο μετεωρολόγος Έντουαρντ Λόρεντζ το 1972 στην Αμερικανική Ένωση για την Πρόοδο της Επιστήμης στην Ουάσιγκτον με τίτλο «Προβλεψιμότητα: Μήπως το χτύπημα των φτερών μιας πεταλούδας στη Βραζιλία, μπορεί να προκαλέσει ένα τυφώνα στο Τέξας;». Το χτύπημα των φτερών αντιπροσωπεύει μια μικρή αλλαγή στην αρχική κατάσταση του συστήματος, η οποία προκαλεί μια αλυσίδα γεγονότων που οδηγούν σε μεγάλης κλίμακας φαινόμενα. Αν δεν είχε χτυπήσει τα φτερά της η πεταλούδα, η τροχιά του συστήματος θα μπορούσε να είναι πολύ διαφορετική. Ουσιαστικά η ιδέα είναι ότι μια απειροελάχιστη μεταβολή στη ροή των γεγονότων οδηγεί, μετά από την πάροδο αρκετού χρόνου, σε μια εξέλιξη της ιστορίας του συστήματος δραματικά διαφορετική από εκείνη που θα ελάμβανε χώρα, αν δεν είχε συμβεί η μεταβολή.

Ο Edward Lorenz μελετούσε, μέσω αριθμητικής επίλυσης σε υπολογιστή, ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων που προσομοίωνε τα καιρικά φαινόμενα ενός εξιδανικευμένου, απλουστευμένου μοντέλου "ατμόσφαιρας". Στη διάρκεια αυτής της μελέτης παρατήρησε ότι όταν εισήγαγε στον υπολογιστή του τις τιμές του προγράμματος από μια προηγούμενη εκτέλεση και "έτρεχε" ξανά το πρόγραμμα, τα αποτελέσματα απέκλιναν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου από τα προηγούμενα, ώσπου, μετά από έναν "χρονικό ορίζοντα" δεν είχαν πρακτικά καμιά ομοιότητα. Δεδομένου ότι το πρόγραμμα ήταν ντετερμινιστικό (η ίδια είσοδος έδινε πάντα την ίδια έξοδο, αποκλείοντας φυσικά τις μηχανικές βλάβες), η απόκλιση των αποτελεσμάτων

οφειλόταν στο γεγονός ότι τα νούμερα που ξανα-εισήγαγε "με το χέρι" ο Λόρεντζ είχαν μικρότερη ακρίβεια (λιγότερα δεκαδικά ψηφία) από εκείνα που εσωτερικά αποθήκευε ο υπολογιστής. Ο Λόρεντζ συμπέρανε ότι, στο συγκεκριμένο μοντέλο, και η ελάχιστη ακόμη έλλειψη ακρίβειας είναι καθοριστική - κάτι που αργότερα αποκαλύφθηκε ότι είναι γενικό χαρακτηριστικό μιας ολόκληρης κλάσης συστημάτων, των λεγόμενων χαοτικών (Lorenz 1963). Η θεωρία του χάους βρίσκει εφαρμογές στη φυσική (καιρός, ατμόσφαιρα, τεκτονικές πλάκες), στη μηχανική, τα οικονομικά και τη βιολογία.

Μία συνέπεια της ευαισθησίας στις αρχικές συνθήκες είναι ότι αν αρχίσουμε με μόνο μια πεπερασμένη ποσότητα πληροφοριών σχετικά με το σύστημα (όπως γίνεται συνήθως στην πράξη), τότε, πέρα από ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, το σύστημα δε θα είναι πια προβλέψιμο. Αυτό είναι πλέον οικείο στην πρόβλεψη του καιρού, η οποία είναι γενικώς δυνατή μόνο περίπου μια εβδομάδα πριν.

Χαοτικές περιοχές κίνησης είναι εκείνες στις οποίες δύο τροχιές, που αρχικά βρίσκονται πολύ κοντά, απομακρύνονται «εκθετικά» (πολύ γρήγορα) η μία από την άλλη και σύντομα βρίσκονται σε εντελώς διαφορετικά σημεία του χώρου. Στις περιοχές αυτές, (*σημεία επιρροής, leverage points*) (Meadows 2008), μικρές αλλαγές στα «αίτια» οδηγούν σε μεγάλες αλλαγές στα «αποτελέσματα» και οι ντετερμινιστικές αντιλήψεις του Νεύτωνα και του Laplace για τη δυναμική παύουν να ισχύουν. *Χαμηλής ισχύος σημείο επιρροής (low leverage point)* είναι εκείνο το σημείο μικρής εμβέλειας παρέμβαση ή αλλαγή καταλήγει σε μικρή αλλαγή στη συμπεριφορά του συστήματος. Μάλιστα, αυτή η αλλαγή είναι βραχυπρόθεσμη και εξασθενεί γρήγορα. Σε αντιδιαστολή, *μεγάλης ισχύος σημείο επιρροής (high leverage point)* είναι εκείνο το σημείο στο οποίο μικρής εμβέλειας παρέμβαση ή αλλαγή προκαλεί μεγάλη αλλαγή στη συμπεριφορά του συστήματος. Δηλαδή, οι παρεμβάσεις στα μεγάλης ισχύος σημεία επιρροής οδηγούν σε λύσεις, ενίοτε απόλυτα οριστικές, των προβλημάτων που οδηγούν στην εμφάνιση της ανεπιθύμητης συμπεριφοράς του συστήματος.

Το χάος δεν είναι η μόνη πηγή α-προβλεπτότητας της συμπεριφοράς ενός συστήματος. Εννοιολογικά, υπάρχουν τρεις τέτοιες πηγές:

- η πρώτη είναι η επίδραση του τυχαίου θορύβου,
- η δεύτερη είναι η επίδραση του περιβάλλοντος και
- η τρίτη είναι η έλλειψη πλήρους γνώσης για τις αρχικές συνθήκες, η οποία απασχολεί τις μελέτες σχετικά με το χάος.

Σε ένα θερμοδυναμικό σύστημα επικρατεί η τάση να μειωθεί η οργάνωση και να αυξηθεί η αταξία. Ο δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής είναι αυτός που βεβαιώνει την προοδευτική αποδιοργάνωση της ωφέλιμης ενέργειας, την υποβάθμισή της, η οποία εκφράζεται με την έννοια της εντροπίας. Ο Pyla Prigogine ανακαλύπτει ότι οι σταθερές καταστάσεις μπορούν να αποβούν ασταθείς, να μεταπέσουν στο χάος. Σύμφωνα με τον Prigogine, αστάθειες και διακυμάνσεις επικρατούν παντού, από την κοσμολογία έως τη μοριακή βιολογία και οδηγούν σε εξελικτικά μορφώματα σε όλα τα επίπεδα. Οι χρονικά αναστρέψιμες διεργασίες σπανίζουν στον πραγματικό κόσμο: η μη-αναστρεψιμότητα αποτελεί τον κανόνα. Ο ντετερμινισμός χάνει την όποια

επεξηγηματική του ισχύ, χάριν της μη-αναστρεψιμότητας και της μη-σταθερότητας. Οι διακυμάνσεις αυξάνονται με τυχαίο τρόπο, διανύοντας μια πορεία προς το χάος μέχρι να ανακύψει ένα σημείο κρίσης, «σημείο διακλάδωσης» (στα σημεία διακλάδωσης προσφέρεται στο σύστημα η δυνατότητα «επιλογής» ανάμεσα σε διάφορα είδη τάξης. Η ιστορική καταγραφή των ανθρώπινων διακλαδώσεων βρίσκεται χαραγμένη στα ανθρώπινα έμβρυα: αυτά περνούν από στάδια όπου μοιάζουν με ψάρια, έπειτα με αμφίβια και τέλος με ερπετά). Τότε μία από τις πολλές εξωτερικές διακυμάνσεις ενισχύεται σε τέτοιο βαθμό ώστε το σύστημα επιλέγει να εγκαταλείψει οριστικά την αρχική σταθερή κατάσταση και να εξελιχθεί προς κάποια άλλη: από το χάος αναδύεται τάξη. Μη αντιστρεπτές διαδικασίες μακράν της ισορροπίας είναι δυνατόν να καταλήξουν σε είδη οργάνωσης. Τα συστήματα δεν αποσυντίθενται αλλά εμφανίζονται νέα. Δηλαδή, το χάος μακράν της ισορροπίας περικλείει τη δυνατότητα αυτο-οργάνωσης. Αυτές τις περιπτώσεις μη ισορροπίας και αυτο-οργάνωσης τις ονομάζει «δομές διασκορπισμού» (dissipative structures). Ο διασκορπισμός υποδηλώνει χάος και διάλυση, η δομή είναι το αντίθετό του. Οι δομές διασκορπισμού είναι συστήματα που διατηρούν την ταυτότητά τους μόνο εφόσον παραμένουν συνεχώς ανοιχτά στη ροή εξωτερικής ενέργειας. Οι δομές διασκορπισμού είναι καταστάσεις που αντανακλούν την αλληλεπίδρασή τους με το περιβάλλον, με το οποίο ανταλλάσσουν ενέργεια, διατηρούμενα μέσα από μια ατελείωτη δυναμική ροή. (Prigogine 2003).

Με βάση τα παραπάνω το ανθρώπινο ον είναι ένα σύστημα:

- αυτόνομο, καθώς εμπλέκεται σε λειτουργίες με κατευθυντικότητα σε τελικό σκοπό για τη διατήρησή του.
- θερμοδυναμικά ανοιχτό, καθώς διαρκώς ανταλλάσσει ύλη και ενέργεια με το περιβάλλον.
- οργανωσιακά κλειστό, καθώς, ενώ διέπεται από θερμοδυναμική ανοιχτότητα, ωστόσο η οργάνωσή του καθορίζεται από το εσωτερικό του, ως απάντηση σε κάθε εξωτερική παρέμβαση ή διακύμανση.
- πολύπλοκο, καθώς περιλαμβάνει άπειρο αριθμό δυνητικών καταστάσεων στις οποίες μπορεί να περιέλθει, ανάλογα με το βαθμό υγείας ή/και ασθένειας που το χαρακτηρίζει. Είναι γνωστό ότι το πολύπλοκο σύστημα μπορεί να συντίθεται από λίγα μόνο στοιχεία, αλλά η αλληλεπίδραση αυτών των στοιχείων σε κάποια κλίμακα θα οδηγήσει σε πολύπλοκη συνολική συμπεριφορά σε μεγαλύτερη κλίμακα, μια συμπεριφορά η οποία δε θα μπορούσε να προβλεφθεί επαγωγικά από τη γνώση των επιμέρους στοιχείων. Αυτή είναι η αντίληψη των αναδύομενων ιδιοτήτων των πολλαπλών αλληλεπιδρώντων μερών, στην προκειμένη περίπτωση των κυττάρων του σώματος, με τις πολύπλοκες ανατροφοδοτήσεις και τις δυναμικές της ομοιόστασης.
- αυτο-αναφερόμενο, καθώς αντιστέκεται στις διάφορες αλλαγές μέσω των μηχανισμών ελέγχου και ενός πολύπλοκου δικτύου ρυθμιστικών βρόγχων αλλά και οποιαδήποτε αλλαγή στα δομικά και λειτουργικά του στοιχεία όποτε κρίνεται απαραίτητο για να διατηρείται σε μία κατάσταση που εξυπηρετεί το σκοπό του.

- ιεραρχικά δομημένο, καθώς πληθώρα υποσυστημάτων διέπουν τη λειτουργία του, ξεκινώντας από το υποατομικό, πυρηνικό, κυτταρικό, βιοχημικό, ιστικό, οργανικό, έως το επίπεδο των συστημάτων του οργανισμού (νευρικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, κ.λ.π) αλλά και την ιεράρχηση εντός των ίδιων συστημάτων.

Η συμπεριφορά του ανθρώπινου οργανισμού στο θέμα της υγείας και της ασθένειας είναι χαοτική, με τη στοχαστική έννοια του όρου, δηλαδή με την έννοια της μη-γραμμικότητας, μη-προβλεψιμότητας και μη-κανονικότητας/ομαλότητας (σπάσιμο συμμετρίας). Πράγματι, το βασικό χαρακτηριστικό των μη-γραμμικών συστημάτων, όπως τέτοιο είναι ο ανθρώπινος οργανισμός, είναι η ποιοτικά διαφορετική συμπεριφορά για μικρές παραλλαγές των παραμέτρων ελέγχου, η οποία προσφέρει έναν πιο λεπτεπίλεπτο, ταχύ και ενεργειακά συμφέροντα έλεγχο του συστήματος σε σχέση με τα γραμμικά συστήματα.

Σύμφωνα με τον Goldberger (Goldberger 1996), οι ασθενείς κατά τη διάρκεια των νόσων τους χάνουν τη μη-γραμμικότητά τους, την πολυπλοκότητα στη συμπεριφορά των συστημάτων και υποσυστημάτων τους και έτσι η προσαρμοστικότητά τους στις διάφορες αλλαγές του περιβάλλοντος είναι ιδιαίτερα μειονεκτική. Μία ευρέως φάσματος απώλεια της φυσιολογικής πολυπλοκότητας, από μοριακό σε κυτταρικό επίπεδο και από ιστικό σε επίπεδο οργάνων συνοδεύει τη γήρανση και τις νοσηρές καταστάσεις που τη συνοδεύουν. Η θεραπευτική στρατηγική επομένως απαιτεί θεραπεία όλου του οργανισμού, σε όλη την έκταση της δυναμικότητας και πολυπλοκότητάς του, και όχι την τροποποίηση ενός μεμονωμένου παράγοντα ή ενός μοριακού μηχανισμού.

Επιπλέον, τα διάφορα συμπτώματα όπως ο πόνος, ο πυρετός, ο βήχας, ο έμετος, το άγχος δε θα πρέπει να θεωρούνται ασθένειες, αλλά *αναδυόμενες ιδιότητες*, των οποίων η ανάπτυξη σκοπό έχει να οδηγήσει στην αποκατάσταση της ισορροπίας του οργανισμού. Η έννοια της αναδυόμενης ιδιότητας είναι αυτό που επιτυγχάνουν όλα μαζί τα στοιχεία ενός συστήματος, ενώ δε θα μπορούσαν να το επιτύχουν ξεχωριστά. Δηλαδή η αναδυόμενη ιδιότητα αναφέρεται στη συλλογική συμπεριφορά και την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι συλλογικές ιδιότητες προκύπτουν από τις ιδιότητες των επιμέρους στοιχείων, καθώς και στον τρόπο με τον οποίο η συμπεριφορά του συστήματος σε μεγαλύτερες κλίμακες προκύπτει από τη λεπτομερή δομή, τις συμπεριφορές και τις σχέσεις των στοιχείων του συστήματος, σε πολύ μικρότερες κλίμακες. Διαφορετικά, η έννοια της αναδυόμενης ιδιότητας αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο η μακροσκοπική συμπεριφορά ενός συστήματος προκύπτει από τη μικροσκοπική συμπεριφορά των στοιχείων του, χωρίς ωστόσο να μπορεί να προβλεφθεί.

Συστημική σκέψη (Systems Thinking)

Ορισμός Συστημικής Σκέψης

Σύμφωνα με τον Richmond (Richmond 1991; Richmond 1993; Richmond 1994; Richmond 1997), η συστημική σκέψη (systems thinking) περιλαμβάνει 4 βήματα:

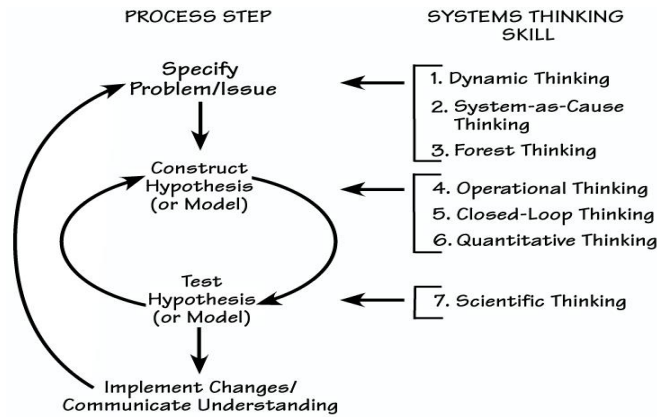
- 1) Το πρώτο βήμα της συστημικής σκέψης αφορά στον καθορισμό και τη λεπτομερή περιγραφή του προβλήματος.
- 2) Ακολουθεί η *οικοδόμηση της υπόθεσης* που προτείνεται, προκειμένου να ερμηνευτεί/εξηγηθεί το πρόβλημα.
- 3) Στη συνέχεια πρέπει να λάβει χώρα ο *έλεγχος της προτεινόμενης υπόθεσης*, χρησιμοποιώντας διάφορα μοντέλα (νοητικά μοντέλα, μοντέλα στο χαρτί ή μοντέλα προσομοίωσης σε υπολογιστή).
- 4) Εφόσον ακολουθηθούν με ευλαβική συνέπεια τα προηγούμενα βήματα, που οδηγούν στην ικανοποιητική κατανόηση του προβλήματος, τότε και μόνον τότε μπορεί να λάβει χώρα το τέταρτο βήμα που είναι ο *σχεδιασμός των μελλοντικών αλλαγών* και η επικοινωνία προς τους άλλους των *συμπερασμάτων* που έχουν προκύψει από την ενδελεχή κατανόηση του προβλήματος.

Σε καθένα από τα παραπάνω βήματα, προεξάρχουν συγκεκριμένες ανεξάρτητες και ξεχωριστές δεξιότητες, οι οποίες συμβάλλουν με μοναδικό τρόπο στην ανάλυση που προσφέρει η συστημική σκέψη. Σύμφωνα με τον Richmond αυτές οι δεξιότητες είναι τουλάχιστον 7 και πρόκειται για τις κάτωθι:

- 1) Δυναμική Σκέψη (Dynamic Thinking)
- 2) Το σύστημα ως αιτία σκέψης (System-as-Cause Thinking)
- 3) Σκέψη-Δάσος (Forest Thinking),
- 4) Λειτουργική Σκέψη (Operational Thinking),
- 5) Σκέψη Κλειστού Βρόχου (Closed-Loop Thinking),
- 6) Ποσοτική Σκέψη (Quantitative Thinking) και
- 7) Επιστημονική Σκέψη (Scientific Thinking).

Η πρώτη από αυτές, η Δυναμική Σκέψη (Systems Dynamics) βοηθά στον ορισμό του υπό μελέτη προβλήματος. Οι επόμενες δύο, Το σύστημα ως αιτία σκέψης (System-as-Cause Thinking) και η Σκέψη-Δάσος (Forest Thinking) είναι σημαντικές στο να καθοριστεί ποιες πτυχές του προβλήματος θα μελετηθούν και πόσο λεπτομερειακά θα γίνει αυτό. Οι δεξιότητες τέταρτη έως έκτη (Operational Thinking, Closed-Loop Thinking, Quantitative Thinking) είναι ζωτικής σημασίας για την αναπαράσταση των υποθέσεων/νοητικών μοντέλων που πρόκειται στη συνέχεια να υποβληθούν σε έλεγχο.

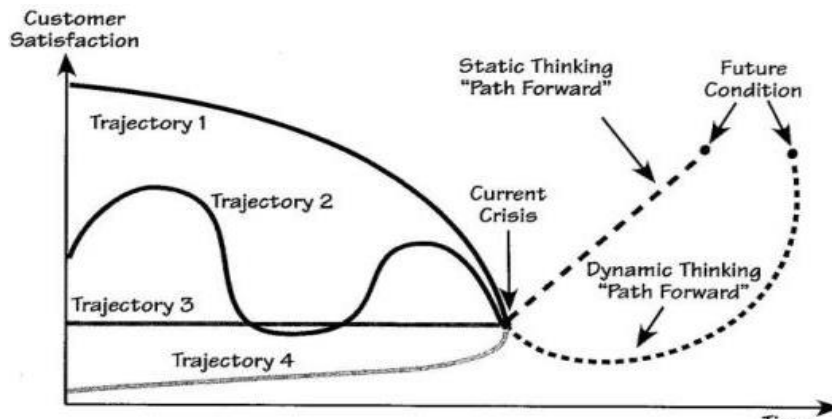
Τέλος, η Επιστημονική Σκέψη (Scientific Thinking) είναι χρήσιμη στο να ελεγχθεί η εγκυρότητα των μοντέλων που έχουν προταθεί.



Richmond Barry: From "The Systems Thinker"- ελεύθερα διαθέσιμο στο διαδίκτυο

Δυναμική Σκέψη (Dynamic Thinking): Η Δυναμική Σκέψη είναι ουσιώδους σημασίας στην περιγραφή και οριοθέτηση του προβλήματος με όρους προτύπων συμπεριφοράς και πώς αυτά διαδράμουν στη διάρκεια του χρόνου. Η Δυναμική Σκέψη είναι σε αντιδιαστολή με τη Στατική Σκέψη, η οποία οδηγεί τους ανθρώπους να εστιάζουν σε συγκεκριμένα γεγονότα. Προβλήματα ή θέματα που ξετυλίγονται στη διάρκεια του χρόνου, σε αντίθεση με γεγονότα που λαμβάνουν χώρα συγκεκριμένη χρονική στιγμή, είναι πιο κατάλληλα για μία συστημική προσέγγιση. Ερωτήματα σημαντικά στη Δυναμική Σκέψη είναι: «ποιο είναι το χρονικό πλαίσιο/ποια είναι η ιστορική διαδρομή του φαινομένου στη διάρκεια του χρόνου;», «πόσο διαρκεί;», «τι συμβαίνει στις μεταβλητές-κλειδιά στη διάρκεια του χρόνου;». Μια τέτοια θεώρηση οδηγεί στην κατανόηση των υποκείμενων συσχετίσεων που οδήγησαν στο παρόν πρόβλημα (καθώς υπάρχουν πολλές-και όχι μόνο μία- πιθανές «διαδρομές» που μπορεί να έχουν οδηγήσει στο παρόν σημείο κρίσης του συστήματος) και βοηθά στο να σχεδιαστούν πρωτοβουλίες που θα επηρεάσουν επιτυχώς το σύστημα και θα οδηγήσουν στην επιθυμητή αλλαγή στη λειτουργικότητά του. Το δεύτερο χαρακτηριστικό της Δυναμικής Σκέψης (βλέπε σχήμα Richmond Barry παρακάτω) είναι ότι όταν σχεδιάζουμε τη μελλοντική πορεία του συστήματος, ώστε να φτάσει στο επιθυμητό σημείο στο μέλλον, γνωρίζουμε ότι το μονοπάτι αυτό μπορεί να έχει ποικίλο μήκος και σχήμα (μη γραμμικότητα) - και δεν είναι ευθεία γραμμή, όπως πρεσβεύει η στατική σκέψη. Ειδικότερα, η Δυναμική Σκέψη υπαγορεύει ότι το σύστημα σε αυτή τη μελλοντική πορεία μπορεί να προσαρμοστεί αλλά και να αντισταθεί στην αλλαγή. Η Δυναμική Σκέψη αποδέχεται ότι για να προκύψει βελτίωση θα πρέπει να «καταθέσουμε τον οβολό» μας και κάποιας μορφής δυσμένεια μπορεί να λάβει χώρα πριν η κατάσταση βελτιωθεί. Εξάλλου, η Δυναμική Σκέψη αναγνωρίζει ότι δεν είναι όλες οι συνδέσεις/συσχετίσεις χρήσιμες.

Richmond Barry (From: «The Systems Thinker», ελεύθερα διαθέσιμο στο διαδίκτυο)



Το σύστημα ως αιτία σκέψης (System-as-Cause Thinking): Η Δυναμική Σκέψη έχει οριοθετήσει το πρόβλημα ως πρότυπο συμπεριφοράς στη διάρκεια του χρόνου. Το επόμενο βήμα είναι η οικοδόμηση ενός μοντέλου που θα εξηγεί το πώς αυτή η συμπεριφορά έχει προκύψει, ώστε να προταθούν τελικά τρόποι βελτίωσής της. Αυτή η δεξιότητα της συστημικής σκέψης βοηθά στο να καθοριστεί το ευρύτερο όριο του προτεινόμενου μοντέλου, δηλαδή, να δούμε τι θα συμπεριληφθεί στο μοντέλο και τι όχι. Σύμφωνα με μία τέτοια προσέγγιση, στο μοντέλο περιλαμβάνονται μόνο τα στοιχεία και οι συσχετίσεις οι οποίες είναι εντός του ελέγχου των υπευθύνων του συστήματος και που οδηγούν στη γένεση της συμπεριφοράς (είναι δηλαδή υπεύθυνες) που αναζητούμε να εξηγήσουμε. Αυτό το είδος σκέψης, αντί να κατηγορεί εξωγενείς δυνάμεις («αυτοί φταίνε», «είναι δικό τους λάθος»), θέτει ερωτήματα όπως: «πώς αυτοί που είναι εντός του συστήματος είναι υπεύθυνοι;», ή «πώς αυτοί που είναι εντός του συστήματος θα μπορούσαν να καταστήσουν το τελευταίο περισσότερο ανθεκτικό στις εξωτερικές επιδράσεις;» ή «τι έχουμε κάνει εμείς ώστε να καταστήσουμε το σύστημα εύλωτο σε παράγοντες τους οποίους δεν μπορούμε να ελέγξουμε, δηλαδή, ποια είναι η πτυχή του προβλήματος που δεν έχουμε κατανοήσει ακόμη;». Ο αντίθετος τρόπος σκέψης, Το σύστημα ως αποτέλεσμα σκέψης (System-as-Effect Thinking) βλέπει τη συμπεριφορά ενός συστήματος ως απότοκη εξωτερικών δυνάμεων. Αυτή η οπτική οδηγεί στο να συμπεριλάβουμε στο μοντέλο μας περισσότερες παραμέτρους από εκείνες που πραγματικά είναι αναγκαίες. Το System-as-Cause Thinking θέτει την ευθύνη για τη συμπεριφορά του συστήματος σε αυτούς που διευθύνουν και ορίζουν τις πολιτικές του συστήματος και διερευνά τελικά σε βάθος το ίδιο το σύστημα.

Σκέψη-Δάσος (Forest Thinking): Συνήθως αντιλαμβανόμαστε τη ζωή ως μία αλληλουχία λεπτομερών γεγονότων. Πολύ συχνά οι άνθρωποι εκτιμούν πως γνωρίζουν κάτι όταν εστιάζουν στις λεπτομέρειες. Αυτό το μοντέλο σκέψης είναι η Σκέψη-Δένδρο (Tree-by-Tree Thinking). Τα μοντέλα τα οποία παράγουμε όταν εστιάζουμε στο δένδρο (και όχι στο δάσος) τείνουν να είναι ευμεγέθη και υπερβολικά λεπτομερή, δηλαδή έχουν μεγάλο βάθος. Όταν χρησιμοποιούμε αυτόν τον τρόπο σκέψης επιθυμούμε να γνωρίζουμε π.χ. αν ένα γεγονός συνέβη την Τρίτη πριν τις 3.00 το μεσημέρι, αντί να

ενδιαφερόμαστε για το πόσο συχνά κατά μέσο όρο συμβαίνει το συγκεκριμένο γεγονός. Όταν εφαρμόζουμε τη Σκέψη-Δάσος, προσπαθούμε να ομαδοποιήσουμε τις λεπτομέρειες και να δούμε πίσω από αυτές τις συσχετίσεις, ώστε να προκύψει μία «μέση» και ευρύτερη εικόνα του συστήματος ως μια διαδικασία με τους μηχανισμούς ανατροφοδότησής της. Για να εξασκήσουμε τη Σκέψη-Δάσος πρέπει να εστιάσουμε στις ομοιότητες περισσότερο παρά στις διαφορές.

Λειτουργική Σκέψη (Operational Thinking): Η Λειτουργική Σκέψη (Operational Thinking) προσπαθεί να εντοπίσει την αιτιότητα των πραγμάτων: το πώς δημιουργήθηκε π.χ. η συγκεκριμένη συμπεριφορά. Το αντίθετο της Λειτουργικής Σκέψης είναι η *Σκέψη βασισμένη σε παράγοντες ή συσχετίσεις*. Το να δημιουργήσουμε μία λίστα με παράγοντες που επηρεάζουν ή συσχετίζονται με μία συγκεκριμένη συμπεριφορά του συστήματος δε σημαίνει ότι έχουμε εντοπίσει το πώς κάθε αιτιολογικός παράγοντας πραγματικά λειτουργεί και δημιουργεί τα αποτελέσματά του. Απλά έχουμε εντοπίσει ότι οι συγκεκριμένοι παράγοντες επηρεάζουν ή συσχετίζονται με το συγκεκριμένο αποτέλεσμα. Ωστόσο, η επιρροή ή η συσχέτιση δεν είναι ταυτόσημη με την αιτιότητα. Εάν, για παράδειγμα, θέλουμε να αναλύσουμε τι επηρεάζει τη διαδικασία της μάθησης, η χρήση της *Σκέψης Παραγόντων* θα οδηγήσει στην απαρίθμηση μιας σειράς παραγόντων που κατά τον έναν ή τον άλλο τρόπο επηρεάζουν τη διαδικασία (το κίνητρο του μαθητή, η ευφυΐα του, ο αριθμός των μαθητών μέσα στην τάξη, η ικανότητα μετάδοσης του εκπαιδευτικού, κ.ο.κ.). Αν, ωστόσο, χρησιμοποιήσουμε τη Λειτουργική Σκέψη ως εργαλείο, το πιθανότερο είναι ότι θα δούμε πως η μαθησιακή διαδικασία είναι συνάρτηση της εμπειρίας, δηλαδή απαντάμε στο ερώτημα «ποια είναι η πραγματική φύση της διαδικασίας;» και όχι στο «ποιοι είναι όλοι εκείνοι οι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαδικασία;».

Σκέψη κλειστού βρόχου (Closed-Loop Thinking). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο σκέψης η αιτιότητα είναι μια συνεχιζόμενη διαδικασία και όχι ένα συγκεκριμένο γεγονός σε μία δεδομένη χρονική στιγμή. Αυτό σημαίνει ότι κάθε «αποτέλεσμα» ανατροφοδοτεί και επηρεάζει την κάθε «αιτία» και οι «αιτίες» μεταξύ τους επηρεάζουν η μία την άλλη. Αυτό έρχεται σε αντιπαράθεση με τη *Σκέψη-Ευθεία Γραμμή (Straight-Line Thinking)*, η οποία «αρέσκεται» να δημιουργεί λίστες παραγόντων και να θεωρεί ότι η αιτιότητα είναι γραμμική, ότι το κάθε αποτέλεσμα προκύπτει από μία και μόνο αιτία και ότι κάθε αιτία είναι ανεξάρτητη από όλες τις υπόλοιπες. Η Σκέψη κλειστού βρόχου (Closed-Loop Thinking), αντί να θεωρεί μία μεταβλητή ως την πλέον σημαντική και μία άλλη ως τη δεύτερη από πλευράς σημαντικότητας, αναζητά να κατανοήσει πώς το κυρίαρχο ρεύμα των μεταβλητών μετατοπίζεται στη διάρκεια του χρόνου και δίνει έμφαση στη διάκριση μεταξύ της στασιμότητας και της ροής. Για παράδειγμα, ο διευθυντής ανθρώπινου δυναμικού μιας εταιρείας αντιλαμβάνεται ότι η μείωση του προσωπικού οδηγεί σε μείωση του κόστους και επομένως αυξάνει το κέρδος της εταιρείας. Αυτό βραχυπρόθεσμα ισχύει, ωστόσο μακροπρόθεσμα οδηγεί σε μη επιθυμητά αποτελέσματα: η μείωση του προσωπικού μειώνει το ηθικό των εργαζομένων και συνεπόμενα την παραγωγικότητά τους. Ως

αποτέλεσμα αυξάνεται το κόστος, μειώνεται το κέρδος και ο διευθυντής ανθρώπινου δυναμικού αναγκάζεται σε περαιτέρω μείωση του προσωπικού κ.ο.κ.

Ποσοτική Σκέψη (Quantitative Thinking): Είναι σημαντικό να κατανοηθεί εδώ ότι ο όρος «ποσοτική» δε σημαίνει «μετρήσιμη». Οι δύο όροι συχνά στην πράξη συγχέονται εξαιτίας της επικρατούσας αντίληψης στο δυτικό επιστημονικό τρόπο σκέψης ότι «για να γνωρίζουμε κάτι πλήρως, πρέπει να μπορούμε να το μετρήσουμε».

Ο Γερμανός φυσικός Werner Heisenberg ήδη από το 1927 είχε διατυπώσει την «αρχή της αβεβαιότητας/απροσδιοριστίας». Σύμφωνα με την αρχή αυτή, γενικά δεν είναι πιθανό να προβλέψεις την αξία μιας ποσότητας με απόλυτη ακρίβεια, ακόμη και αν οι αρχικές συνθήκες είναι πλήρως καθορισμένες. Σε αντίθεση με την αρχή της αιτιοκρατίας, σύμφωνα με την αρχή της αβεβαιότητας/απροσδιοριστίας υπάρχουν γεγονότα των οποίων η εκδήλωση δεν υπαγορεύεται από κάποια αιτία και επομένως δεν μπορούμε να προβλέψουμε την παρούσα κατάσταση του κόσμου στην πλήρη και λεπτομερή έκφασή του ούτε μπορούμε να προβλέψουμε το μέλλον με απόλυτη ακρίβεια (Lindley 2011; Furuta 2012).

Ωστόσο, παρά τη διατύπωση της αρχής αυτής από τον Heisenberg, υπάρχει ακόμη και σήμερα αμείωτο ενδιαφέρον για την ανίχνευση απόλυτα μετρήσιμων δεδομένων (Measurement Thinking).

Από την άλλη όμως, είναι γνωστό σε όλους ότι αφενός ακόμη και οι μετρήσιμες μεταβλητές είναι δύσκολο να μετρηθούν με απόλυτη ακρίβεια δεδομένων της ταχύτητας με την οποία το σύστημα αλλάζει και μεταβάλλεται, των καθυστερήσεων και των ατελειών του και αφετέρου ότι υπάρχει πληθώρα παραμέτρων και μεγεθών τα οποία ποτέ δε θα μπορέσουν να μετρηθούν με ακρίβεια (τέτοιες μεταβλητές είναι, για παράδειγμα, το κίνητρο, η αυτοεκτίμηση, το αίσθημα υποχρέωσης ή δεσμευτικότητας και η αντίσταση στην αλλαγή). Μπορεί αυτές οι “soft” μεταβλητές να μην μπορούν να μετρηθούν, ωστόσο μπορούν να ποσοτικοποιηθούν. Αμφιβάλλει κανείς ότι το αίσθημα αυτοεκτίμησης και το αίσθημα της δέσμευσης που έχει ένας εργαζόμενος συμβάλλει στην αποδοτικότητά του και συνεπόμενα στην επιτυχία της εταιρείας; Αν ως μηδέν ορίσουμε την πλήρη απουσία αυτών των ιδιοτήτων, το 100 σημαίνει την παρουσία αυτών των χαρακτηριστικών στο μέγιστο βαθμό. Μπορεί η κλίμακα αυτή να είναι αυθαίρετη, ωστόσο δείχνει σαφώς μία διαβάθμιση και, κυρίως, δείχνει το δυναμικό της μεταβλητής που αναπαριστά. Είναι δυνατόν, λοιπόν, να ποσοτικοποιούμε πάντοτε (να αξιολογούμε δημιουργώντας μια κλίμακα ή μια διαβάθμιση), έστω και αν δεν μπορούμε πάντοτε να μετρήσουμε.

Επιστημονική Σκέψη (Scientific Thinking): Η τελευταία δεξιότητα της συστημικής σκέψης είναι η Επιστημονική Σκέψη. Όταν χρησιμοποιούμε την Επιστημονική Σκέψη ανησυχούμε λιγότερο για τους απόλυτους αριθμούς, χρησιμοποιούμε αριθμούς οι οποίοι είναι απλοί, εύκολα κατανοητοί και δίνουμε σημασία στο να γνωρίζουμε κάτω από ποιες συνθήκες το μοντέλο καταρρέει (δηλαδή, ποια είναι τα «ψεύδη»-λάθη του μοντέλου και πώς η ομάδα ή οι πελάτες θα γίνουν

κοινωνοί αυτής της γνώσης). Έτσι, με την Επιστημονική Σκέψη αναγνωρίζουμε ότι όλα τα μοντέλα έχουν περιορισμένη εφαρμοσιμότητα. Ο Edwards Deming, σκεπτόμενος ξεκάθαρα συστημικά, ανέφερε: «All models are wrong; some models are useful». Αφού όλα τα μοντέλα είναι «λανθασμένα» (έχουν περιορισμένη εφαρμοσιμότητα), ο επιστήμονας πρέπει να τελεί υπό εγρήγορση, με σκοπό να αντιληφθεί ποιο στοιχείο αποτελεί το πιο σημαντικό λάθος: «είναι άκαιρο να ανησυχείς για ποντίκια όταν τριγύρω υπάρχουν τίγρεις». Το αντίθετο της Επιστημονικής Σκέψης θα μπορούσε να είναι το Proving Truth Thinking, όπου επιδιώκουμε να επικυρώσουμε την αλήθεια του μοντέλου με δεδομένα από την ιστορία του συστήματος.

Ολιστική θεώρηση της συστημικής σκέψης (Whole Systems Thinking)

Όλες οι δεξιότητες της συστημικής σκέψης που παρατέθηκαν προηγούμενα λειτουργούν ως ένα σύστημα, ορίζοντας τελικά τη *συστημική σκέψη ως ένα σύστημα συνεργικών, αναλυτικών δεξιοτήτων που χρησιμοποιούνται ώστε να βελτιωθεί η ικανότητα ταυτοποίησης και κατανόησης συστημάτων, πρόβλεψης της συμπεριφοράς αυτών και επινόησης τροποποιήσεων σε αυτά με σκοπό τα βέλτιστα αποτελέσματα* (Arnold & Wade 2015).

Συνοψίζοντας, η αναπαράσταση του συστήματος της συστημικής σκέψης (systemigram of systems thinking) φαίνεται να περιλαμβάνει τις ακόλουθες συνιστώσες (Arnold & Wade 2015):

α) η αναγνώριση συσχετίσεων και διασυνδέσεων μεταξύ των μερών του συστήματος – πρόκειται για τη βάση της συστημικής σκέψης. Η κατανόηση του όλου (ή του όλου εντός μεγαλύτερων όλων-συνόλων) και των μερών ταυτόχρονα, την ίδια χρονική στιγμή (δηλαδή να ξεδιπλώνεις και να συμπτύσσεις την εικόνα/zoom-in, zoom-out), μαζί με το δίκτυο των εμπλεκόμενων συσχετίσεων/διασυνδέσεων (και όχι η εστίαση στη λεπτομέρεια ενός τμήματος) δημιουργούν αυτό που ονομάζεται σύνθεση και αντανακλούν τη δυναμικότητα του όλου,

β) ο καθορισμός και η κατανόηση των βρόχων ανατροφοδότησης: είναι σημαντικό για την κατανόηση της συμπεριφοράς του συστήματος, να γίνει αντιληπτό πως ορισμένες διασυνδέσεις/συσχετίσεις δημιουργούν βρόχους ανατροφοδότησης αιτίου-αποτελέσματος,

γ) η κατανόηση της δομής του συστήματος, η οποία είναι απόρροια της αναγνώρισης των διασυνδέσεων και των βρόχων ανατροφοδότησης,

δ) κατανόηση της δυναμικής συμπεριφοράς: οι ροές, οι μεταβλητές και οι μη-γραμμικές συσχετίσεις είναι κλειδιά στην κατανόηση της δυναμικής συμπεριφοράς. Η συστημική σκέψη αποζητά να απομακρύνουμε τη ματιά μας από τα γεγονότα και τα δεδομένα και να αναγνωρίσουμε πρότυπα συμπεριφοράς στο διηνεκές του χρόνου. Οι αναδυόμενες ιδιότητες, επίσης, όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μη

αναμενόμενη συμπεριφορά του συστήματος, είναι σημαντικό παράδειγμα δυναμικής συμπεριφοράς του τελευταίου,

ε) αναγνώριση των σημείων επιρροής (leverage points) του συστήματος,

στ) η αναγνώριση ότι υπάρχουν συστήματα συστημάτων, δηλαδή, συστήματα αποτελούμενα από άλλα συστήματα (forest thinking),

ζ) η δεξιότητα μείωσης της πολυπλοκότητας, μοντελοποιώντας τα συστήματα εννοιολογικά. Η αφαίρεση, η μείωση, η μεταμόρφωση και η ομογενοποίηση είναι μερικές από τις μεθόδους με τις οποίες μπορεί να επιτευχθεί αυτή η δεξιότητα. Έτσι, ο νους μπορεί να επεξεργαστεί τη μεγάλη πολυπλοκότητα κρατώντας λιγότερες λεπτομέρειες και διώχνοντας την υπερβολή, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από διάφορες έρευνες (Poljac, De-Wit & Wagemans 2012).

Η μετατόπιση της σκέψης από το γραμμικό μοντέλο προς το συστημικό, προϋποθέτει μετατροπή των νοητικών προτύπων ως ακολούθως (Ollhoff & Walchesk 2018):

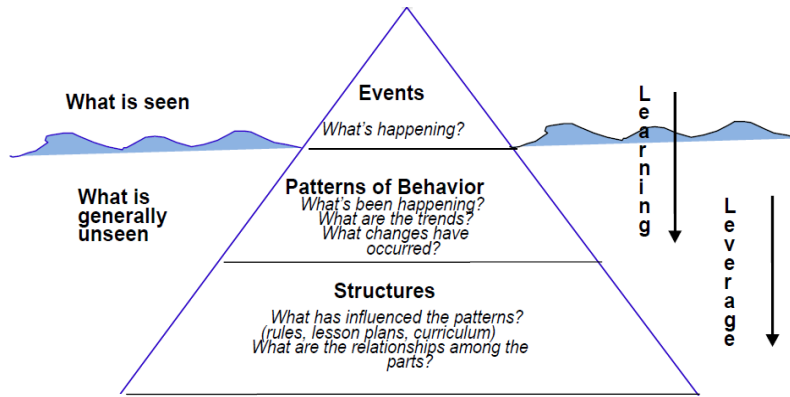
- Αντί να επιρρίπτουμε ευθύνες σε κάποιον, να αναρωτιόμαστε για τις επιρροές που είχε αυτό το άτομο και οδηγήθηκε στη συγκεκριμένη συμπεριφορά.
- Αντί να λέμε «γνωρίζω την απάντηση...», να δηλώνουμε «έχω μία εναλλακτική βλέψη στο συγκεκριμένο θέμα» και παράλληλα αναζητούμε αποδείξεις ώστε να επιβεβαιώσουμε ή να απορρίψουμε τη θεωρία μας.
- Αντί να εστιάζουμε σε ένα θέμα, προσπαθούμε να αναγνωρίσουμε τις μεταβλητές που το επηρεάζουν.
- Αντί να εστιάζουμε στο περιεχόμενο των λεγομένων των ανθρώπων, είμαστε προσεκτικοί ως προς τον τρόπο με τον οποίο λένε αυτά που έχουν να πουν, τι δε λένε και σε ποιους τομείς επικεντρώνονται περισσότερο.
- Αντί να εστιάζουμε στις αρνητικές συμπεριφορές, αναζητούμε να ανιχνεύσουμε τα βαθύτερα κίνητρα που τις παρήγαγαν.
- Τέλος, αντί να εστιάζουμε στο τι κάνουν οι άνθρωποι, επικεντρωνόμαστε στο ποιες δυνάμεις/επιρροές τους έχουν ωθήσει προς τη μία ή την άλλη συμπεριφορά.

Instead of . . .	Try . . .
Instead of blaming someone, ask . . .	“What are the influences on that person?”
Instead of saying, “I know the answer;” say . . .	“I have another perspective on the issue.”
Instead of thinking you know the answer . . .	Always be looking for evidence to confirm your theory, in addition to evidence to disconfirm it.
Instead of focusing on one item . . .	Look at all the variables that affect that item.
Instead of looking at the content of what people say . . .	Look for the process of what they say. How are they saying it? What are they not saying? What are the common themes in the content?
Instead of focusing on negative behaviors . . .	Look at what is motivating these behaviors or if they are masking a deeper problem.
Instead of just looking at what individuals are doing . . .	Also look at the dynamics of the system—what forces are pushing individuals toward one thing or another?

Ollhoff J & Walchesk M (2018).
TheSystemsThinker, Volume 17

Εν κατακλείδι, η συστημική σκέψη είναι κάτι περισσότερο από μία συλλογή εργαλείων και μεθόδων, όπως αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η συστημική σκέψη είναι μία *φιλοσοφία* η οποία αναγνωρίζει την «κυκλική» φύση του σύμπαντος στο οποίο ζούμε, το ρόλο της δομής στη δημιουργία των καταστάσεων που αντιμετωπίζουμε, το ότι υπάρχουν ισχυροί νόμοι στη λειτουργία των συστημάτων, τους οποίους δε γνωρίζουμε και τη συνειδητοποίηση ότι υφίστανται συνέπειες των πράξεων μας, τις οποίες αγνοούμε.

Γενικά, η εφαρμογή της συστημικής σκέψης απαιτεί περιέργεια, καθαρότητα, ευσπλαχνία, επιλογή, θάρρος αλλά και διαίσθηση (Benson et al 1985). Η συστημική προσέγγιση περιλαμβάνει την πρόθεση να δούμε μία κατάσταση στην πληρότητά της, δηλαδή, να μετακινήσουμε το φακό εστίασης της σκέψης μας από τα γεγονότα (τα οποία είναι τα συμπτώματα των προβλημάτων) προς τη συστημική δομή και τα υποκείμενα νοητικά μοντέλα (φαινόμενο παγόβουνου, Senge 2006). Επίσης, περιλαμβάνει την πρόθεση να αναγνωρίσουμε ότι είμαστε διασυνδεδεμένοι, να γνωρίζουμε ότι συχνά υπάρχει δυνατότητα πολλαπλών παρεμβάσεων σε ένα πρόβλημα και να υπερασπιστούμε παρεμβάσεις οι οποίες μπορεί να μην είναι δημοφιλείς. Η συστημική σκέψη διευρύνει τη σκέψη και άρα τις επιλογές που έχουμε στη διάθεσή μας για την επίλυση ενός προβλήματος, ενώ ταυτόχρονα μας κάνει να αντιληφθούμε ότι δεν υπάρχουν τέλειες λύσεις: οι επιλογές που κάνουμε επιδρούν σε άλλα μέρη του συστήματος. Έχοντας αυτή τη γνώση και αναμένοντας τα πιθανώς δυσμενή αποτελέσματα, είναι πιθανότερο να μειώσουμε τη σοβαρότητα των τελευταίων ή, ακόμη, να τα αντιστρέψουμε προς όφελός μας. Έτσι, η συστημική σκέψη μας επιτρέπει να κάνουμε συνειδητές και «ενημερωμένες» επιλογές (Senge 2006).



Φαινόμενο παγόβουνου, Senge P, The Fifth Discipline, 2006

Συστημική σκέψη, Φιλοσοφία & Ηθική

Εν τέλει, η συστημική σκέψη είναι ανθρωπιστική και συλλογική. Στη συστημική σκέψη και ανάλυση κυρίαρχη θέση καταλαμβάνει ο Άνθρωπος, και αντί για άτομα κάνει λόγο για οργανισμούς, αντί για οικονομική επιβίωση κάνει λόγο για οργανωσιακή μάθηση, δημιουργικότητα, βιωσιμότητα. Η συστημική σκέψη και ανάλυση εγκαθιδρύει το νέο Ηθικό Περιβάλλον, αναγνωρίζοντας την αναγκαιότητα της συμπόρευσης (ατόμων, επιχειρήσεων, οργανισμών, της κοινωνίας ολόκληρης) σε κάθε πρόβλημα προς αντιμετώπιση και δημιουργεί καινοτόμες δυνατότητες, νέους πόρους και πρωτοπόρες οδούς. Στην υφαρπαγή λεοντείου μερίδας από την υφιστάμενη πίτα, η συστημική σκέψη και ανάλυση αντιπαραθέτει τη δημιουργία νέων δεδομένων για νέα πίτα. Στη συστημική σκέψη και θεωρία των συστημάτων υπάρχει πάντοτε ο σκοπός του συστήματος: σκοπός της ανθρώπινης δραστηριότητας είναι να δημιουργεί Αξία για την κοινωνία. Η στρατηγική αναφέρεται από την αίσθηση του σκοπού-στόχου. Έννοιες που αναδύονται είναι η οργάνωση, συνεργασία, έμπνευση, δημιουργικότητα, συλλογική ευθύνη. Η συστημική σκέψη και ανάλυση εμφυσά πνοή Ηθικής Φιλοσοφίας στη λήψη αποφάσεων, προκειμένου να επιτύχει τον κύριο στόχο της, την Αλήθεια του Προβλήματος. Η Ηθική είναι το ύψιστο συστατικό στοιχείο της Συστημικής Προσέγγισης, δια της οποίας το πρόσωπο, η επιχείρηση, ο οργανισμός, οικειοθελώς δεσμεύουν τμήμα της ελευθερίας τους, θυσιάζουν τμήμα των ζωτικών τους πόρων, περιορίζουν ιδιοτελείς στόχους προκειμένου να προσφέρουν και να συνεισφέρουν στη γενικότερη Συστημική Εικόνα. Η Συστημική Ηθική συμβιβάζει, γεφυρώνει, συμφιλιώνει και συνθέτει ένα καλύτερο κοινό μέλλον. Η Συστημική Σκέψη στοχεύει να καθάρει και να ελευθερώσει το νου από την καταπίεση των σπασμωδικών, ασύνδετων και ευκαιριακών σκέψεων και πράξεων. Στοχεύει σε ιδιάζουσα πνευματική ανάταση προκειμένου το πνεύμα να υπερίπταται και να κατορθώνει τη διείσδυση στην πανοπτική θεώρηση της Μεγάλης Εικόνας, της Όμορφης Εικόνας, της Συστημικής Εικόνας, ενοποιώντας κατά το δυνατόν τα επιμέρους τμήματα/απόψεις. Συνιστώσα της Συστημικής Ηθικής αποτελεί η Κοινωνική Ηθική. Η Συστημική Σκέψη βοηθά τον άνθρωπο να υπεισέλθει στην ανώτερη ηθική, εστιάζοντας στις υπέρτατες αξίες της γνώσης και της αγάπης. Ο προσδιορισμός της Αλήθειας του Προβλήματος είναι απόρροια καθαρών και ανοιχτών επικοινωνιών μεταξύ των προσώπων που

αντιλαμβάνονται και εμπιστεύονται ο ένας τον άλλον και οι επικοινωνίες αυτές είναι ουσιαστικές προκειμένου να επιτευχθεί μία επιτυχής σχέση συνεργασίας. Η μελέτη των Ανθρώπινων Συστημάτων στα νέα συστημικά περιβάλλοντα έχει ως έρεισμα την Πραότητα, το Σεβασμό, την Τιμιότητα και την Ειλικρίνεια των προσώπων. Αυτή η φιλοσοφική ακολουθία η οποία οδηγεί στην κορυφή της πυραμίδας που είναι η Σοφία, δηλαδή η Αγάπη των Ανθρώπων μεταξύ τους μέσα στο συστημικό περιβάλλον όπου συμμετέχουν και διαβιούν. Με τη βοήθεια της Συστημικής Σκέψης το πνεύμα απελευθερώνεται από την προσκόλληση στην εξειδίκευση. Είναι προτιμότερη η ενατένιση και η διερεύνηση της Μεγάλης Εικόνας ώστε να αισθανθούμε τη νηφαλιότητα της ψυχής και του πνεύματος που προσφέρουν η Συστημική-Διεπιστημονική Σκέψη.

Η συστημική ανάλυση απελευθερώνει τη σκέψη από τον εγκλωβισμό στη γραμμική αιτιατή λογική προσφέροντας αλτήρα για την υπέρβαση των ευκαιριακών λύσεων διαφυγής προς όφελος των συστημικών λύσεων. Στην εποχή της ανάλυσης όπου τα πολύπλοκα προβλήματα διασπώνται σε τμήματα, κατακερματίζονται προκειμένου να γίνουν κατανοητά, η συστημική ανάλυση με πανίσχυρα εργαλεία δομεί, ανασυνθέτει και καθιστά κατανοητά τα πάσχοντα συστήματα, έχοντας τη βαθιά πεποίθηση ότι τα ίδια τα συστήματα είναι σε θέση να αυτοϊαθούν. Ακόμη και πιο πολύπλοκες διαδικασίες είναι δυνατόν να προγραμματισθούν και να δρομολογηθούν, εφόσον κάποιος μπορεί να σχηματίσει μια εικόνα τους, η οποία αποτυπώνει με ρεαλιστικό τρόπο την πολυπλοκότητά τους.

Συνοπτικά, η αντιστοιχία μεταξύ αναγωγικής και συστημικής σκέψης, αποτυπώνεται ως ακολούθως:

ΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΣΚΕΨΗ	ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ
Αποτίμηση αξίας	Δημιουργία αξίας
Ανθρώπινη υπακοή	Ανθρώπινη πρωτοβουλία
Απόκτηση μεγαλύτερου μεριδίου της πίτας	Δημιουργία νέας πίτας
Λιτές δομές	Ευνοϊκό περιβάλλον
Εκμετάλλευση του στατικού περιβάλλοντος	Διαχείριση της καινοτομίας
Ατομικισμός	Συλλογικότητα
Διατήρηση του status quo	Δεκτικότητα στην καινοτομία
Εργαζόμενος-τμήμα του μηχανισμού	Εργαζόμενος-κεφάλαιο της επιχείρησης
Δομές	Δομές & Σχέσεις

Στρατηγική του κόστους	Στρατηγική της αξίας
Λύσεις διαφυγής	Συστημικές λύσεις
Ανάλυση των προβλημάτων και κατανόηση των μερών	Δόμηση των προβλημάτων & αναζήτηση ολιστικών λύσεων
Βελτιώνω διαρκώς τα υφιστάμενα	Καινοτομώ
Εστίαση σε ό,τι μας χωρίζει και μας διαφοροποιεί	Εστίαση σε ό,τι μας ενώνει
Ατομικό συμφέρον	Συστημική Ηθική
Διαχείριση δομών και συστημάτων	Συστημική Ηγεσία
Προβλήματα που ανθίστανται	Λύσεις κραταιές
Αδυναμία διορατικότητας	Μακροπρόθεσμη θεώρηση
Απομονωμένα προβλήματα	Συστημικές συνιστώσες
Οργανισμός ως άθροισμα ανθρώπων	Οργανισμός ως σχέσεις ανθρώπων

Τροποποιημένο από Ν. Ασημακόπουλο, Καθ.
Πληροφορικής Πανεπιστημίου Πειραιώς

Παρακάτω παρατίθενται οι 11 νόμοι της Συστημικής Σκέψης, όπως έχουν διατυπωθεί από τον Peter Senge στο βιβλίο του «The Fifth Discipline» (Senge 2006):

- 1) Today's problems come from yesterday's "solutions". (έννοια του χρόνου)
- 2) The harder you push, the harder the system pushes back.
- 3) Behaviour grows better before it grows worse. (απρόβλεπτο)
- 4) The easy way out usually leads back in. (πολυπλοκότητα, μη ορατές συσχετίσεις)
- 5) The cure can be worse than the disease.
- 6) Faster is slower.
- 7) Cause and effect are not closely related in time and space.
- 8) Small changes can produce big results...but the areas of highest leverage are often the least obvious.
- 9) You can have your cake and eat it too-but not all at once.
- 10) Dividing an elephant in half does not produce two small elephants.
- 11) There is no blame.

Πότε εφαρμόζουμε τη Συστημική Σκέψη

Τα προβλήματα που είναι ιδανικά για την εφαρμογή της Συστημικής Σκέψης και των εργαλείων της, έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (Goodman 1997):

- Είναι σημαντικά.
- Είναι χρόνια και όχι απόρροια ενός γεγονότος που συμβαίνει μία δεδομένη χρονική στιγμή.
- Είναι συχνά.
- Οι προσπάθειες επίλυσής τους μέχρι την παρούσα φάση είναι ανεπιτυχείς.

ΚΕΦ. 4 ΣΧΕΔΙΑΣΗ & ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ/ΟΛΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η σχεδίαση είναι διαδικασία κυβερνητική

Η σχεδίαση περιλαμβάνει 3 ενέργειες: «σκέφτομαι/προγραμματίζω – ενεργώ – ελέγχω» (Shewhart 1923). Με άλλα λόγια, η σχεδίαση είναι απλή κυκλική διαδικασία ενός βρόχου ανατροφοδότησης (feedback loop).

Επίσης, όταν σχεδιάζουμε, προσπαθούμε να επιτύχουμε στόχους. Αυτοί οι στόχοι υποθέτουμε, ελπίζουμε και οραματιζόμαστε ότι είναι ταυτόσημοι με τους στόχους των ανθρώπων εκείνων που πιστεύουμε ότι θα χρησιμοποιήσουν τα προϊόντα σχεδίασής μας. Όπως έχει ειπωθεί, σχεδίαση είναι το σύνολο των ενεργειών που σκοπεύουν να μετατρέψουν τις υπάρχουσες καταστάσεις στις επιθυμητές (Simon 1969). Με αυτή την έννοια, η σχεδίαση έχει κατευθυντικότητα με τελικό σκοπό (goal directed) (Cooper 1999).

Η σχεδίαση στη σύγχρονη εποχή έχει μετατοπιστεί από την έννοια «δίνω μορφή σε κάτι» προς την έννοια «δημιουργώ συστήματα που εξυπηρετούν τις ανθρώπινες αλληλοεπιδράσεις». Κατά συνέπεια η συστημική επιστημολογία καθίσταται απαραίτητο εργαλείο για τη σχεδίαση σήμερα. Από την άλλη, τα συστήματα παραπέμπουν σε έννοιες όπως η αλληλεπίδραση, οι στόχοι, η ανάδραση και η μάθηση - όλα αντικείμενα της επιστήμης της κυβερνητικής (πρώτης και δεύτερης τάξης). Η κυβερνητική δεύτερης τάξης δημιουργεί σχεδίαση δεύτερης τάξης, όπου οι συμμετέχοντες συζητούν, ώστε να κατανοήσουν, να συμφωνήσουν και να συμφωνήσουν σε μία αποδεκτή και αποτελεσματική λύση, αλλά και να δημιουργήσουν πιθανότητες για άλλους να έχουν περαιτέρω συζητήσεις για μάθηση και δράση (Dubberly & Pangaro 2015).

Τέλος, έννοιες όπως η ποικιλία (με την έννοια της ποικιλίας των δεξιοτήτων και της εμπειρίας του κάθε σχεδιαστή), η συζήτηση (μεταξύ σχεδιαστή και πελάτη/χρήστη ή του σχεδιαστή με τον εαυτό του, σχετικά με τι πρέπει να διατηρηθεί, τι πρέπει να αλλάξει και τι πρέπει να αξιολογηθεί), η αυτοποίηση (μαθησιακό σύστημα σχετικά με τη σχεδίαση) και η εξέλιξη (με την έννοια της γένεσης καινούργιων ιδεών – το προϊόν σχεδίασης δεν είναι στατικό, αλλά κάτι το οποίο εξελίσσεται καθώς οι άλλοι το χρησιμοποιούν – οι σχεδιαστές δε δημιουργούν ένα ολοκληρωμένο σύστημα, αλλά ένα σύστημα μέσα στο οποίο οι άλλοι μπορούν να δημιουργήσουν και να συζητήσουν) εμπεριέχονται στη σχεδίαση (Glanville 2014; Dubberly & Pangaro 2015).

Όλα τα προηγούμενα καθιστούν τη σχεδίαση μία διαδικασία κυβερνητική και άρα συστημική. Η κυβερνητική είναι η γλώσσα της σχεδίασης: «η κυβερνητική είναι η θεωρία της σχεδίασης και η σχεδίαση είναι η πράξη της κυβερνητικής - ...cybernetics is the theory of design and design is the action of cybernetics» (Glanville 2007).

Σχεδίαση υπό όρους ολιστικότητας

Συστημική Σχεδίαση (Systemic Design)

Η συστημική σχεδίαση (Systemic Design) ενσωματώνει τα εργαλεία της συστημικής σκέψης (Systems thinking) στη σχεδίαση με σκοπό την κατανόηση του

συστήματος και το πώς αυτό θα μπορούσε να αλλάξει και να βελτιωθεί. Αυτή η διαδικασία σημαίνει αναγνώριση του συστήματος και των διαφορετικών οπτικών που μπορεί να υπάρχουν (διαβλέπει τις διασυνδέσεις που υπάρχουν, είναι αφαιρετική η συστημική σκέψη και κάνει διαρκώς zoom-out), δόμηση του προβλήματος και ταυτοποίηση των πιθανών σημείων επιρροής. Ακολουθεί η σχεδιαστική σκέψη (Design thinking) η οποία μέσω της ενσυναίσθησης (empathy) οδηγείται στην ανάπτυξη πλάνων δράσης και εκτιμά τις πιθανές εκβάσεις. Η όλη διαδικασία οδηγεί στη μάθηση και η μάθηση με τη σειρά της οδηγεί κυκλικά σε έλεγχο, αναπροσαρμογή της σκέψης και βελτίωση της πρακτικής τελικά (Reflective thinking) (Allen & Kilvington 2018; Sustar & Maki 2017).

Σχηματικά η συστημική σχεδίαση (Systems Design) ακολουθεί το μοτίβο:

- Problem framing ► Systems Thinking + Design Thinking=Reflective thinking
► Solution oriented

OR

- LOOK: “We need more information!”
FRAME: “We have different understandings of the problem”.
GENERATE: “We are ready to test ideas!”.

ADAPT: “We have learnings to integrate into our approach” (Damabi 2017; Ryan 2014).

Η όλη διαδικασία δεν είναι γραμμική, παρότι φαίνεται παραπάνω ως τέτοια. Η συστημική σχεδίαση δεν είναι διαδικασία την οποία πρέπει αναγκαστικά να ξεκινήσει ο συστημικός σχεδιαστής από ένα συγκεκριμένο σημείο. Το σημείο εκκίνησης εξαρτάται από την παρούσα κατάσταση και πού θέλει να πάει την κατάσταση ο σχεδιαστής και οι ενδιαφερόμενοι.

Συμμετοχική σχεδίαση/Συν-δημιουργία (Co-design/Co-creation)

Η συστημική σχεδίαση, επίσης, περιλαμβάνει τη συμμετοχική/συνεργατική σχεδίαση (Co-design, Co-creation) με την έννοια της συμμετοχής όχι μόνο των σχεδιαστών στην παραπάνω διαδικασία αλλά και όλων των ενδιαφερομένων/εμπλεκόμενων (stakeholders) στη σχεδίαση, μέσα από το διάλογο και τη συνεργασία (Bate & Robert 2007; Burns et al 2006; Barton 2005).

Αλλιώς, η συστημική σχεδίαση περιλαμβάνει ουσιαστικά τον τύπο σχεδίασης που ο Russell Ackoff ονομάζει «αλληλεπιδραστική σχεδίαση» (interactive planning).

Σύμφωνα με τη θεώρηση της «αλληλεπιδραστικής σχεδίασης», το καλύτερο μέσο για να δημιουργηθεί το επιθυμητό μέλλον είναι να καταστήσουμε τους ενδιαφερόμενους/εμπλεκόμενους του συστήματος ικανούς να το δημιουργήσουν. Ο αντικειμενικός σκοπός της «αλληλεπιδραστικής σχεδίασης» είναι η επιδίωξη της ιδεατής κατάστασης του συστήματος, μίας κατάστασης του συστήματος την οποία οι ενδιαφερόμενοι, αν ήταν ελεύθεροι, θα επέλεγαν για να αντικαταστήσουν την παρούσα κατάσταση του συστήματος. Η «αλληλεπιδραστική σχεδίαση» ουσιαστικά εργάζεται «αναδρομικά», από την κατάσταση όπου το σύστημα θα επιθυμούσε να ήταν τώρα προς την κατάσταση όπου πραγματικά είναι τώρα. Αυτή η επιδιωκόμενη ιδεατή

κατάσταση του συστήματος πρέπει να είναι τεχνολογικά εφικτή, λειτουργικά βιώσιμη και θα πρέπει να παρέχει στο σύστημα τη δυνατότητα μάθησης και προσαρμογής με γρήγορο και αποτελεσματικό τρόπο (Ackoff 1999).

Ενώ στη σχεδίαση πρώτης γενιάς (Design Thinking) ο σχεδιαστής και η ομάδα παρατηρούν και μελετούν τους ενδιαφερόμενους/stakeholders (δηλαδή υφίστανται οι ειδικοί οι οποίοι είναι απομακρυσμένοι από το υπόλοιπο σύστημα και τον τελικό χρήστη και κατέχουν την εξειδικευμένη γνώση), στη συστημική σχεδίαση (Systemic Design) χρησιμοποιείται η μεθοδολογία της συστημικής σκέψης και τελικά οι stakeholders είναι οι σχεδιαστές – η σχεδίαση, δηλαδή, αναδύεται από το ίδιο το σύστημα και δεν προκύπτει από εξωγενείς παρατηρητές. Οι άνθρωποι, με τις διαφορετικές τους απόψεις, αξίες, πεποιθήσεις και οπτικές, έχουν τη δυνατότητα να σχεδιάσουν για τους εαυτούς τους. Το άθροισμα των διαφορετικών πεποιθήσεων από τον κάθε συμμετέχοντα δημιουργεί μία ενέργεια που οδηγεί στην ανάδυση καινοτόμων ιδεών και την παραγωγή νέου μέλλοντος.

Τελικά, η συστημική σχεδίαση (Systemic Design) είναι ενοποιητική, ανθρωποκεντρική και ολοκληρωμένη, ανεξάρτητη, δημιουργική και διερευνητική/περίεργη. Ο συστημικός σχεδιαστής είναι διερευνητικός, ανοιχτός, ενοποιητικός, συνεργατικός, κεντραρισμένος και τη σκέψη του διέπουν το θάρρος, η πραότητα και η ρεαλιστική αισιοδοξία, με σκοπό τη βιωσιμότητα και την αειφορία σε όλα τα επίπεδα (περιβαλλοντικό, κοινωνικό, οικονομικό). Αυτός είναι ο λόγος που η συστημική σχεδίαση είναι κατάλληλη για να δημιουργεί παρεμβάσεις σε πολύπλοκα προβλήματα (Damabi 2017).

Παράδειγμα συστημικής σχεδίασης: Ανασχεδίαση Νοσοκομείου John Hopkins

Το 2009 το νοσοκομείο John Hopkins των ΗΠΑ επρόκειτο να μεταφερθεί σε καινούργιο επεκταμένο χώρο. Η διοίκηση του νοσοκομείου, χρησιμοποιώντας τη σχεδιαστική σκέψη (design thinking) κατέγραψε τις ανάγκες και σύλλεξε δεδομένα για τις διαφορετικές μονάδες του νοσοκομείου, εθνογραφικά και άλλα δεδομένα και πρότεινε ένα πρόγραμμα συστάσεων για τη μεταφορά του νοσοκομείου. Ωστόσο, η ομάδα του νοσοκομείου είχε διαφορετική βλέψη στα πράγματα: είδε την ευκαιρία της μεταφοράς του νοσοκομείου όχι μόνο ως μία γεωγραφική και χωροταξική αναδιάρθρωση του νοσοκομείου, αλλά ως μία ευκαιρία αναβάθμισης του νοσοκομείου ως σύστημα.

Έτσι, δημιούργησε ομάδες σχεδιαστών στις οποίες περιλαμβάνονταν όλοι οι εμπλεκόμενοι στο χώρο του νοσοκομείου (stakeholders), από τους γιατρούς και τους νοσηλευτές, έως τους τεχνικούς, τους εμπορικούς αντιπροσώπους, τους φύλακες και βεβαίως τους τελικούς χρήστες, τους ασθενείς.

Όλες οι προαναφερόμενες ομάδες έλαβαν, πριν από την έναρξη των εργασιών τους, μία σύντομη εκπαίδευση στη συστημική σκέψη, ώστε να αντιληφθούν στο πώς ένα νοσοκομείο λειτουργεί ως σύστημα. Επίσης, μοιράστηκαν πληροφορίες και δεδομένα από άλλα νοσοκομεία για το πώς οι ασθενείς περιέγραφαν την εμπειρία που είχαν κατά την επαφή τους με το νοσοκομείο γενικά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς αξιολογούσαν περισσότερο την όλη παραμονή τους στο νοσοκομείο, παρά αυτή καθεαυτή την περίθαλψη και φροντίδα που τελικά έλαβαν. Σε μερικές περιπτώσεις, ασθενείς, παρότι είχαν υποβληθεί σε επιτυχημένη υψηλής ποιότητας

ιατρική φροντίδα, ανέφεραν ότι δε θα ξαναγύριζαν ποτέ σε αυτό το νοσοκομείο. Οι λόγοι ήταν η χαμηλής ποιότητα διαγνωστική προσπέλαση του προβλήματός τους, οι συχνές αλλαγές δωματίων, οι μη ικανοποιητικές συνθήκες υγιεινής στα μπάνια των θαλάμων και οι μακρές αναμονές προκειμένου να μεταφερθούν ώστε να διενεργήσουν τον παρακλινικό τους έλεγχο. Δηλαδή, η αξιολόγηση των ασθενών τελικά δεν είχε να κάνει με την ποιότητα της ιατρικής φροντίδας που ελάμβαναν από τους γιατρούς, αλλά με την όλη εμπειρία που εκλάμβαναν κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο ως σύνολο.

Μέσα από όλη αυτή τη διαδικασία σχεδίασης δόθηκε «βήμα» σε ανθρώπους που ποτέ πριν δεν είχαν εκφράσει την άποψή τους και έτσι ακούστηκε η φωνή τους και λήφθηκε υπόψη. Έτσι, φάνηκε ότι κάθε σχεδίαση πρέπει να περιλαμβάνει δύο κριτήρια συστημικής σκέψης: α) τον εντοπισμό και τη μελέτη των ουσιωδών τμημάτων του συστήματος, και β) η σχεδίαση να στηρίζεται στη βελτίωση του συστήματος ως όλου και όχι αποκλειστικά και μόνο στη βελτιστοποίηση των επιμέρους τμημάτων και μονάδων.

Μετά τον καθορισμό αυτών των κριτηρίων, στη συγκεκριμένη περίπτωση το επόμενο ερώτημα είναι:

«Αν το John Hopkins είναι ένα σύστημα, τι κάνει το νοσοκομείο ώστε να υποστηρίξει την εμπειρία του ασθενούς αντί να ενδιαφέρεται απλά και μόνο για την περίθαλψή του;».

Καθώς οι ιατροί, οι τεχνικοί, οι θυρωροί και το λοιπό τεχνικό και υποστηρικτικό προσωπικό αλληλοεπιδρούν με τους ασθενείς, άρχισε να αναδύεται η σχέση αλληλεξάρτησης τόσο μεταξύ τους όσο και με το νοσοκομείο ως ολιστικού συστήματος.

Η μεταφορά των ασθενών (από το ένα τμήμα του νοσοκομείου σε ένα άλλο) και οι υπηρεσίες καθαριότητας του νοσοκομείου έγινε αντιληπτό ότι έπρεπε να αποτελούν δύο σημαντικούς τομείς παρέμβασης στην ανασχεδίαση του νοσοκομείου ως όλου. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης έγινε καταμέτρηση του χρόνου μετάβασης των ασθενών μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του νοσοκομείου και προσπάθεια ώστε οι ασθενείς να μεταφέρονται όχι μόνο έγκαιρα αλλά και με ευχάριστο τρόπο. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης, επίσης, οδήγησαν στο να εντοπιστούν τα καταλληλότερα σημεία τοποθέτησης των τροχήλατων αναπηρικών αμαξιδίων μέσα στο νοσοκομείο για την καλύτερη εξυπηρέτηση των ασθενών. Η βελτίωση της παραμέτρου της μεταφοράς των ασθενών βελτίωσε την αποδοτικότητα και λειτουργικότητα άλλων τμημάτων του νοσοκομείου (π.χ. όσο το προσωπικό ενός διαγνωστικού τμήματος περίμενε την άφιξη του ασθενούς, προγραμματίζε μια άλλη εργασία). Επίσης, η σχεδιαστική ομάδα βελτίωσε το εσωτερικό σύστημα επικοινωνίας, μειώνοντας την επιπρόσθετη εργασία και το χαμένο χρόνο όταν οι νοσοκόμες προσπαθούσαν να επικοινωνήσουν με τους τραυματιοφορείς.

Από την άλλη, υπήρξε βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και έγινε προσπάθεια να μην περιμένουν οι ασθενείς στους διαδρόμους κατά την αναμονή αλλαγής δωματίου τους.

Το John Hopkins αποτελεί παράδειγμα του πώς όταν βλέπουμε τη μεγάλη εικόνα και λαμβάνουμε υπόψη τη φωνή όλων των εμπλεκομένων ο ανασχεδιασμός του συστήματος μπορεί να είναι απόλυτα επιτυχής και αποτελεσματικός. Αν το John Hopkins δεν ελάμβανε την άποψη όλων των εμπλεκομένων και στεκόταν μόνο στην παραδοσιακή άποψη της ιεραρχίας των ιατρών και των χειρουργών, δε θα προέβαινε στις συγκεκριμένες σχεδιαστικές αλλαγές και δε θα βελτιώνε την αποτελεσματικότητά του ως ολιστικού νοσοκομείου. Αν, δηλαδή, χρησιμοποιούσε μόνο τα παραδοσιακά εργαλεία της σχεδιαστικής σκέψης και όχι τη συστημική σκέψη, ο ανασχεδιασμός του νοσοκομείου θα αφορούσε μόνο την γεωγραφική ανακατασκευή του και όχι την ουσιαστική του σχεδίαση που είναι η εύρεση λύσεων.

Καθολική Σχεδίαση Ή Σχεδίαση για όλους (Design for All/Universal Design)

Παραπλήσιοι όροι με τους όρους «Καθολική Σχεδίαση» ή «Σχεδίαση για όλους» είναι και οι:

«Προσβάσιμη Σχεδίαση»

«Σχεδίαση ανταποκρινόμενη σε όλους» (Inclusive Design)

«Σχεδίαση χωρίς φραγμούς» (Barrier-free Design)

Υπάρχουν ποικίλοι ορισμοί για την Καθολική Σχεδίαση ή Σχεδίαση για Όλους (Universal Design, Design for All – DfA):

«Ο σχεδιασμός προϊόντων και των περιβαλλόντων έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιούνται από όλους τους ανθρώπους, στο μέγιστο βαθμό, χωρίς να υπάρχει η ανάγκη προσαρμογής, εξειδικευμένου σχεδιασμού ή ειδικών ρυθμίσεων». Πρόκειται επομένως για αίτημα που αφορά και περιλαμβάνει το σύνολο των πολιτών, και ειδικά των ατόμων με αναπηρία, τα οποία δε θα είναι αναγκασμένα να υπερβούν οποιοσδήποτε σωματικές, νοητικές, ψυχικές, συναισθηματικές ή άλλου τύπου δυσκολίες, προκειμένου να εξασφαλίσουν την πρόσβασή τους στους διάφορους τομείς της ζωής (Σούλης 2008). Ή:

«Ο σχεδιασμός προϊόντων, υπηρεσιών και περιβαλλόντων, έτσι ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν από όσο το δυνατό περισσότερους χρήστες, ανεξάρτητα από την ηλικία και τα φυσικά τους χαρακτηριστικά (π.χ. ύψος, οπτικές ή ακουστικές ικανότητες, κινητικές δεξιότητες, κ.λ.π.).

«Σχεδίαση για όλους στην Κοινωνία της Πληροφορίας είναι η συνειδητή και συστηματική προσπάθεια να εφαρμοστούν προληπτικά αρχές, μέθοδοι και εργαλεία, προκειμένου να αναπτυχθούν τεχνολογίες, προϊόντα και υπηρεσίες Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών, ώστε αυτές να είναι εύχρηστες και προσβάσιμες από όλους τους πολίτες, αποφεύγοντας έτσι την ανάγκη για εξειδικευμένες μελέτες ή εκ των υστέρων προσαρμογές» (Stefanidis & Savidis 2001).

Η Σχεδίαση για όλους στο πλαίσιο των Τεχνολογιών Πληροφορικής και Επικοινωνιών δεν αφορά σε μια προσπάθεια να βρεθεί εκ των προτέρων μία ενιαία λύση για όλους, αλλά πρόκειται για μια προσέγγιση σχεδιασμού με επίκεντρο το χρήστη, ώστε να προκύψουν προϊόντα που θα μπορούν να αντιμετωπίσουν αυτόματα

όλο το φάσμα των ανθρώπινων ικανοτήτων, δεξιοτήτων, απαιτήσεων και προτιμήσεων.

Η Καθολική Πρόσβαση συνεπάγεται την προσβασιμότητα και τη χρηστικότητα των τεχνολογιών πληροφορικής και επικοινωνιών, από οποιονδήποτε, σε οποιοδήποτε μέρος και ανά πάσα στιγμή, καθώς και την ένταξή τους σε κάθε πλαίσιο διαβίωσης. Έχει ως στόχο να επιτρέψει την ισότιμη πρόσβαση και την ενεργό συμμετοχή δυνητικά σε όλους τους πολίτες, με την ανάπτυξη καθολικά προσβάσιμων και εύχρηστων προϊόντων και υπηρεσιών και την κατάλληλη υποστήριξη των λειτουργιών τους σε κάθε περιβάλλον χρήσης. Τα συγκεκριμένα προϊόντα και οι υπηρεσίες πρέπει να μπορούν να ικανοποιούν τις ιδιαίτερες απαιτήσεις των χρηστών σε διάφορα πλαίσια της χρήσης, ανεξάρτητα από τη γεωγραφική τους θέση, την τεχνολογική υποδομή που χρησιμοποιείται ή το περιβάλλον λειτουργίας τους.

Η Καθολική Σχεδίαση στηρίζεται στην αρχή ότι όλα τα άτομα έχουν ευρύ φάσμα δεξιοτήτων αλλά και μειονεξιών και έτσι επιδιώκει τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος που να ανταποκρίνεται σε αυτό το φάσμα χωρίς εμπόδια, εύκολα προσβάσιμου, φιλικού ως προς τη χρήση του και απόλυτα σεβόμενου την ελευθερία και αυτονομία κάθε ατόμου της κοινωνίας. Η Καθολική Σχεδίαση πρεσβεύει την αναγκαιότητα να αξιοποιηθεί κάθε δυνατό μέσο, σε πρακτικό (τεχνολογία, διαμόρφωση κτιριακών υποδομών, κ.ά.) και σε θεωρητικό (κουλτούρα, αντιλήψεις, στάση ζωής κ.ά.) επίπεδο, προκειμένου να επιτυγχάνεται η συνεχής εξέλιξη του κάθε μέλους της κοινωνίας και εκπληρώνεται το δικαίωμά του προς μια ποιοτική ζωή.

Η Καθολική Σχεδίαση αποτέλεσε απόρροια των σύγχρονων φαινομένων ζωής, όπως η αύξηση του πληθυσμού, η επέκταση του ορίου διαβίωσης, η ανάπτυξη της ιατρικής και της φαρμακοβιομηχανίας, οι πολύπλοκες οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες, τα οποία οδήγησαν στο να διαμορφωθεί μία πληθώρα νέων καταστάσεων και συνθηκών «αναπηρίας & μειονεξίας» για ένα μεγάλο αριθμό πολιτών σε όλο τον κόσμο.

Αρχές Καθολικής Σχεδίασης

Οι 7 βασικές αρχές της Καθολικής Σχεδίασης αναπτύχθηκαν το 1997 από μία ομάδα εργασίας αρχιτεκτόνων, σχεδιαστών και μηχανικών στο North Carolina State University (NCSU-CUD 1997), με επικεφαλής τον Ronald Mace. Σκοπός αυτών των αρχών ήταν να καθοδηγήσουν τη σχεδίαση προϊόντων αλλά και περιβαλλόντων όπως και επικοινωνιών. Σύμφωνα με το Κέντρο Καθολικής Σχεδίασης του εν λόγω Πανεπιστημίου, οι αρχές αυτές μπορούν να εφαρμοστούν για την αξιολόγηση υπαρχόντων σχεδίων, για την καθοδήγηση της διαδικασίας σχεδίασης και για να εκπαιδεύσουν τόσο όσο τους σχεδιαστές όσο και τους καταναλωτές/χρήστες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των όσο το δυνατό περισσότερο χρηστικών προϊόντων και περιβαλλόντων.

1^η Αρχή: Ισότιμη χρήση (Principle 1: Equitable Use)

Η αρχή αυτή υπαγορεύει πως η σχεδίαση είναι χρηστική και εξασφαλίζει ότι μπορεί να εξυπηρετήσει άτομα με ποικίλες δεξιότητες, χωρίς να διαχωρίζει ή να απομονώνει ομάδες ατόμων εξαιτίας των προσωπικών τους περιορισμών ή/και των δυνατοτήτων των συσκευών προς χρήση. Για παράδειγμα, μία ιστοσελίδα που είναι

σχεδιασμένη ώστε να είναι προσιτή στον καθένα, συμπεριλαμβανομένων των τυφλών ατόμων, εξυπηρετεί αυτή την πρώτη αρχή της Καθολικής Σχεδίασης. Επίσης, υψηλή φωτεινότητα σε μια ιστοσελίδα εξυπηρετεί τόσο τα άτομα με αδύναμη όραση αλλά και εκείνα που στέκονται σε σημείο με έντονη ηλιοφάνεια. Ειδικότερα, η αρχή αυτή περιλαμβάνει τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines):

1^α. Η σχεδίαση παρέχει τα ίδια μέσα για χρήση από όλους τους χρήστες: εξατομικευμένα, όταν είναι εφικτό, ισοδύναμα και ισότιμα σε κάθε άλλη περίπτωση.

1^β. Αποφυγή περιθωριοποίησης ή στιγματισμού των χρηστών.

1^γ. Η ιδιωτικότητα, η ασφάλεια και η προστασία εξασφαλίζονται ισότιμα προς όλους τους χρήστες.

1^δ. Η σχεδίαση είναι ελκυστική προς όλους τους χρήστες.

2^η Αρχή: Ευελιξία στη χρήση (Principle 2: Flexibility in Use)

Η σχεδίαση εξυπηρετεί μεγάλο εύρος ικανοτήτων και προτιμήσεων των ατόμων. Παράδειγμα τέτοιο αποτελεί ένα μουσείο που το περιβάλλον του είναι σχεδιασμένο ώστε επιτρέπει στον επισκέπτη να διαβάσει ή να ακούσει το περιεχόμενο κάποιας προβολής. Ειδικότερα, η δεύτερη αρχή Καθολικής Σχεδίασης έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

2^α. Παρέχει επιλογές στις μεθόδους χρήσης.

2^β. Εξυπηρετεί τόσο δεξιόχειρες όσο και αριστερόχειρες.

2^γ. Διευκολύνει την ακρίβεια και ορθότητα του χρήστη.

2^δ. Παρέχει προσαρμοστικότητα ως προς το ρυθμό μάθησης του χρήστη.

3^η Αρχή: Απλή και ενστικτώδης χρήση (Principle 3: Simple and intuitive Use)

Η σχεδίαση που εκπληρώνει αυτή την αρχή είναι εύκολο να κατανοηθεί, ανεξάρτητα από την εμπειρία, το γνωστικό επίπεδο, τις γλωσσολογικές ικανότητες ή το τρέχον επίπεδο συγκέντρωσης του χρήστη. Ειδικότερα:

3^α. Μειώνει τη μη απαραίτητη πολυπλοκότητα.

3^β. Συνάδει με τις προσδοκίες και τη διαίσθηση του χρήστη.

3^γ. Εξυπηρετεί μεγάλο εύρος γλωσσολογικών ικανοτήτων.

3^δ. Παρέχει αποτελεσματική καθοδήγηση και ανατροφοδότηση κατά και μετά το πέρας του καθήκοντος που επιτελείται.

Ο εξοπλισμός επιστημονικού εργαστηρίου με ξεκάθαρες ενδείξεις και πλήκτρα που πρέπει να πατηθούν για συγκεκριμένες λειτουργίες αποτελεί παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής.

4^η Αρχή: Αντιληπτή πληροφορία (Principle 4: Perceptible Information)

Η σχεδίαση επικοινωνεί την απαιτούμενη πληροφορία αποτελεσματικά προς τον κάθε χρήστη, ανεξάρτητα από τις αισθητηριακές ικανότητες του τελευταίου και τις

συνθήκες του περιβάλλοντος. Αυτή η αρχή συνδέεται ισχυρά με την πρώτη αρχή. Ειδικότερα:

4^α. Δυνατότητα χρήσης διαφορετικών τρόπων (εικονογράφηση, γραφικές παραστάσεις, πίνακες, λεκτικά, απτικά, υπότιτλοι) παρουσίασης της απαραίτητης πληροφορίας. Με αυτόν τον τρόπο η πληροφορία «τεμαχίζεται» σε επιμέρους τμήματα, γίνεται πιο εύπεπτη και άρα αφομοιώνεται ευκολότερα. Επιπλέον, η πολλαπλότητα των τρόπων λήψης της πληροφορίας παρέχει στους χρήστες τη δυνατότητα επιλογής του τρόπου λήψης της πληροφορίας (ευελιξία στη χρήση, άρα εξυπηρετείται και η 2^η αρχή).

4^β. Παρέχει την απαραίτητη αντίθεση μεταξύ της απαραίτητης πληροφορίας και των πέριξ.

4^γ. Μεγιστοποιεί την ευκρίνεια της απαραίτητης πληροφορίας.

4^δ. Δίδει οδηγίες ή κατευθύνσεις.

4^ε. Παρέχει συμβατότητα με ποικιλία τεχνικών ή συσκευών που χρησιμοποιούνται από άτομα με αισθητηριακά προβλήματα.

Παράδειγμα αυτής της αρχής είναι το με υπότιτλους τηλεοπτικό πρόγραμμα που προβάλλεται σε θορυβώδες μπαρ.

5^η Αρχή: Ανοχή στο λάθος (Principle 5: Tolerance for Error)

Η σχεδίαση ελαχιστοποιεί τους κινδύνους και τις αρνητικές παρενέργειες από τυχαία γεγονότα και ατυχήματα.

5^α. Συστατικά τα οποία μπορεί να είναι επικίνδυνα χρησιμοποιούνται περιορισμένα, ή προστατεύονται και απομονώνονται κατά κάποιο τρόπο, ώστε να μην είναι εύκολα προσβάσιμα. Αντίστοιχα, συστατικά και στοιχεία που χρησιμοποιούνται συχνότερα είναι περισσότερο προσβάσιμα.

5^β. Παρέχεται προειδοποίηση για ενδεχόμενο κίνδυνο ή λάθος.

5^γ. Παρέχεται σήμανση επί αποτυχίας της ασφάλειας.

5^δ. Αποθαρρύνεται η χρήση αν δεν υπάρχει ικανοποιητικό επίπεδο εγρήγορσης.

Παράδειγμα αυτής της αρχής είναι εφαρμογές software που παρέχουν καθοδήγηση όταν ο χρήστης κάνει κάποια ακατάλληλη επιλογή (“are you sure?”, “undo” option, δυνατότητα ανασυρσης παλαιών δεδομένων).

6^η Αρχή: Ήπια φυσική προσπάθεια (Principle 6: Low physical Effort)

Το προϊόν σχεδίασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αποτελεσματικό τρόπο και άνεση, χωρίς να επέρχεται αίσθημα κόπωσης και κακουχίας (σωματικής ή νοητικής).

6^α. Επιτρέπει στο χρήστη ουδέτερη στάση σώματος.

6^β. Απαιτείται για τη χρήση φυσική δύναμη εντός λογικών ορίων.

6^γ. Ελαχιστοποιεί τις επαναλαμβανόμενες κινήσεις.

6^δ. Ελαχιστοποιεί την υφιστάμενη φυσική προσπάθεια.

Οι πόρτες που ανοίγουν αυτόματα για άτομα με διαφορετικά σωματικά χαρακτηριστικά αποτελούν παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής.

7^η Αρχή: Μέγεθος & χώρος για προσέγγιση & χρήση (Principle 7: Size & Space for Approach & Use)

Η σχεδίαση παρέχει το κατάλληλο μέγεθος και χώρο για την πρόσβαση και τους χειρισμούς εκ μέρους του χρήστη, ανεξάρτητα από το σωματότυπο του τελευταίου ή τη στάση σώματος ή τις κινητικές του δεξιότητες. Η αρχή αυτή συνδέεται με την 6^η αρχή.

7^α. Παρέχει ξεκάθαρη ορατότητα των σημαντικών στοιχείων από οποιοδήποτε όρθιο ή καθήμενο χρήστη.

7^β. Παρέχεται άνετη πρόσβαση προς όλα τα συστατικά από οποιονδήποτε όρθιο ή καθήμενο χρήστη.

7^γ. Εξυπηρετεί ποικιλία μεγεθών χειρολαβής.

7^δ. Παρέχει κατάλληλο και επαρκή χώρο για τη χρήση οποιασδήποτε βοηθητικής συσκευής ή άλλης προσωπικής βοήθειας χρειάζεται ο χρήστης.

Παράδειγμα αυτής αρχής είναι εφαρμογές που είναι κατάλληλες τόσο για δεξιόχειρες όσο και για αριστερόχειρες.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι καθιστώντας ένα προϊόν ή περιβάλλον προσιτό στα άτομα με μειονεξία πολύ συχνά ωφελείται και ο φυσιολογικός πληθυσμός. Έτσι, ο όρος καθολική σχεδίαση είναι όντως μία κυριολεξία. Για παράδειγμα, οι αυτόματες πόρτες εξυπηρετούν τα άτομα με τα αναπηρικά αμαξίδια αφενός, αλλά από την άλλη ωφελούνται και οι αχθοφόροι, οι ηλικιωμένοι ή οι μητέρες που μεταφέρουν τα μωρά τους. Οι ράμπες στα πεζοδρόμια εξυπηρετούν τα άτομα με τα αναπηρικά αμαξίδια, αλλά εξυπηρετούν, επίσης, και τα παιδιά με τα skateboards, τους γονείς με τα καροτσάκια που μεταφέρουν τα παιδιά τους και εργαζόμενους που μεταφέρουν υλικά. Επίσης, όταν οι οθόνες προβολής στα αεροδρόμια ή στα εστιατόρια προβάλλουν κάποιο μήνυμα, ωφελούνται όχι μόνο τα άτομα με προβλήματα ακοής αλλά και φυσιολογικά άτομα που δεν ακούν με ευχέρεια σε θορυβώδες περιβάλλον.

Η Καθολική Σχεδίαση στηρίζεται στην αποδοχή της ποικιλίας και στις έννοιες της ισότητας και περιεκτικότητας (diversity, equality, inclusiveness). Η διαδικασία της Καθολικής Σχεδίασης απαιτεί να δει κανείς τόσο τη μακροσκοπική εικόνα (την εφαρμογή ή το περιβάλλον που πρόκειται να σχεδιαστεί στο σύνολό του) – zoom-out, όσο και τη μικροσκοπική εικόνα (τα επιμέρους τμήματα της εφαρμογής/περιβάλλοντος) – zoom-in. (Burgstahler 2015). Αυτό συνιστά συστημική σκέψη και συστημική σχεδίαση.

Εφαρμογή των αρχών Καθολικής Σχεδίασης στην Εκπαίδευση & τη Μάθηση

Η Καθολική Σχεδίαση στην Εκπαίδευση & τη Μάθηση προτάσσει την αναγκαιότητα παροχής της βέλτιστης εκπαίδευσης προς όλους ανεξαιρέτως τους μαθητές, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με οποιαδήποτε μειονεξία ή αναπηρία. Δεδομένου ότι ο πληθυσμός είναι εξαιρετικά ετερογενής, εντός μιας εκπαιδευτικής

τάξης παρουσιάζονται ποικίλες εκπαιδευτικές ανάγκες, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπιστούν συνολικά. Η Καθολική Σχεδίαση αποσκοπεί στην παροχή εκπαίδευσης προς όλους τους μαθητές, ανεξαρτήτως των ειδικών τους χαρακτηριστικών, όπως το γένος, η ηλικία, οι νοητικές ικανότητες, η ψυχική κατάσταση, η μητρική γλώσσα, η κουλτούρα κ.ά., ώστε να επιτευχθεί η ολόπλευρη ανάπτυξη της προσωπικότητας του κάθε μαθητή. Έτσι, ο όρος «καθολική» αναγνωρίζει τη μοναδικότητα κάθε μαθητή και την ανάγκη να συμπεριληφθούν οι ιδιαιτερότητές του στο σχεδιασμό της μάθησης με τη δημιουργία ευκαιριών συμμετοχής (Rose & Meyer 2002).

Η Καθολική Σχεδίαση επεκτεινόμενη από το χώρο της αρχιτεκτονικής στο χώρο της Εκπαίδευσης σημαίνει ότι όλα τα μαθησιακά πλαίσια (φυσικά, κοινωνικά και εκπαιδευτικά) σχεδιάζονται με τρόπο που ενισχύουν όλους τους μαθητές, ανεξαρτήτως των ιδιαιτεροτήτων και των ταυτοτήτων τους, να συμμετέχουν στο μέγιστο δυνατό βαθμό στην εκπαιδευτική και μαθησιακή διαδικασία (Izzo & Bauer 2015). Ο σχεδιασμός προϋποθέτει και αφορά συγκεκριμένα στην απαλοιφή εμποδίων στα τεχνητά περιβάλλοντα (υλικοτεχνική υποδομή), στο αναλυτικό πρόγραμμα, το εκπαιδευτικό υλικό και στις διδακτικές μεθόδους. Ο καθολικός σχεδιασμός για τη μάθηση σχεδιάστηκε με στόχο την πρόσβαση των μαθητών με αναπηρίες στο γενικό αναλυτικό πρόγραμμα και συνδέεται με την προσέγγιση της εκ των προτέρων εισαγωγής ενταξιακών χαρακτηριστικών σχεδιασμού με τη μείωση της ανάγκης των εκ των υστέρων προσαρμογών.

Η Καθολική Σχεδίαση στη Μάθηση στηρίζεται στις ακόλουθες 3 κατευθυντήριες γραμμές και αρχές (Rose & Strangman 2007):

1. Πολλαπλοί τρόποι αναπαράστασης: Είναι θεμιτό να υφίστανται πολλαπλοί τρόποι αναπαράστασης, καθώς δεν υπάρχει ένας ιδανικός τρόπος για την κατανόηση των πληροφοριών από όλους. Ειδικότερα, θα πρέπει να υφίστανται (α) εναλλακτικές επιλογές για την αντίληψη, όπως η παρουσίαση ποικίλων πληροφοριών (ακουστικές, οπτικές πληροφορίες για τη γλώσσα, τις μαθηματικές εκφράσεις και τα σύμβολα, κ.ά.), (β) αποσαφήνιση λεξιλογίου συμβόλων, συντακτικού και δομής, υποστήριξη για την αποκωδικοποίηση κειμένων, μαθηματικών εκφράσεων και συμβόλων, κ.ά. (γ) παροχή εναλλακτικών επιλογών για την κατανόηση, όπως ενεργοποίηση-εφοδιασμός γνωστικού υπόβαθρου, υπογράμμιση μοτίβων, σημαντικών ιδεών και σχέσεων, καθοδήγηση στην επεξεργασία πληροφοριών, την οπτικοποίηση και το χειρισμό, μεγιστοποίηση της μεταφοράς και της γενίκευσης της μάθησης.
2. Πολλαπλοί τρόποι έκφρασης: Δεδομένου ότι όλοι οι μαθητές δε χειρίζονται με τον ίδιο τρόπο τα μαθησιακά ερεθίσματα, πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα πολλαπλών τρόπων έκφρασης, όπως (α) εναλλακτικές επιλογές για σωματική δράση, ποικίλες μέθοδοι απόκρισης και πλοήγησης και μεγιστοποίηση της πρόσβασης σε εργαλεία και υποστηρικτικές τεχνολογίες, (β) εναλλακτικές επιλογές για έκφραση και επικοινωνία, όπως χρήση πολλαπλών μέσων επικοινωνίας και εργαλείων για τη δόμηση και τη σύνθεση της μάθησης, διαβαθμισμένη υποστήριξη για πρακτική εξάσκηση και απόδοση, (γ) εναλλακτικές επιλογές για εκτελεστικές λειτουργίες, όπως καθοδήγηση,

υποστήριξη για την ανάπτυξη στρατηγικών και τη διαχείριση πληροφοριών και πηγών καθώς και της ικανότητας παρακολούθησης της προόδου.

3. Πολλαπλοί τρόποι εμπλοκής: Καθώς υπάρχει ποικιλία τρόπων που οι μαθητές κινητοποιούνται ή εμπλέκονται στη μάθηση, είναι θεμιτό να υφίστανται πολλαπλοί τρόποι εμπλοκής σε αυτήν, όπως (α) εναλλακτικές επιλογές προσέλευσης του ενδιαφέροντος, ανάπτυξη ευκαιριών για ατομική επιλογή και αυτονομία, εξάλειψη απειλών και περισπασμών, (β) εναλλακτικές επιλογές για τη διατήρηση της προσπάθειας, όπως ανάδειξη της σπουδαιότητας των στόχων, παροχή ποικίλων πηγών για πρόκληση, ενίσχυση της συνεργασίας και της ανατροφοδότησης, (γ) εναλλακτικές επιλογές για την αυτορρύθμιση, όπως η προαγωγή των προσδοκιών και των αντιλήψεων που βελτιώνουν την προώθηση, διευκόλυνση ατομικών δεξιοτήτων και στρατηγικών για την αντιμετώπιση δυσκολιών, ανάπτυξη αυτοαξιολόγησης και αναστοχασμού (CAST 2011).

Αυτές οι 3 αρχές έχουν ένα κοινό σκοπό: να παρέχουν στους σπουδαστές ποικιλία επιλογών ως προς την πρόσβαση στη μάθηση, στη χρήση αυτής και την εμπλοκή με το μαθησιακό υλικό γενικότερα. Έτσι, μειώνονται τα εμπόδια και οι φραγμοί για τα άτομα με μειονεξία, αλλά, επίσης, ενισχύονται οι ευκαιρίες για οποιοδήποτε σπουδαστή (Καθολική Μάθηση) (Black et al 2014).

Έτσι, οι Αρχές της Καθολικής Σχεδίασης στη Μάθηση και την Εκπαίδευση διατυπώθηκαν ως εξής από το Πανεπιστήμιο Connecticut, βασιζόμενοι στις Αρχές της Καθολικής Σχεδίασης του Πανεπιστημίου NCSU:

1^η Αρχή: Ισότιμη Χρήση (Equitable Use)

Παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής στην Εκπαίδευση και τη Μάθηση είναι η ύπαρξη προγραμμάτων από απόσταση (e-learning) και συνδέσμων για on-line υποστήριξη, προσβάσιμα από όλους τους σπουδαστές.

2^η Αρχή: Ευελιξία Χρήσης (Flexibility in Use)

Παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής στην Εκπαίδευση και τη Μάθηση είναι η δυνατότητα πολλαπλών εφαρμογών κατά τη χρήση ενός μαθησιακού προγράμματος: π.χ. οι εξετάσεις μπορεί να είναι γραπτές, ή να αφορούν την παράδοση μιας γραπτής εργασίας ή ενός on-line προγράμματος.

3^η Αρχή: Απλότητα και ένστικτο στη χρήση (Simple and Intuitive)

Η Εκπαίδευση πρέπει να είναι απλή (κάθε περιττή πολυπλοκότητα θεμιτό είναι να απομακρύνεται) και προβλέψιμη στη σχεδίασή της, ανεξάρτητα από την εμπειρία του σπουδαστή, το γνωστικό του επίπεδο, τις γλωσσικές ικανότητες ή το επίπεδο συγκέντρωσης. Έτσι, θεμιτό είναι να υπάρχει ένα καλά δομημένο κείμενο με ερωτήσεις που κατευθύνουν το σπουδαστή, υπογραμμίσεις, λεξιλόγιο με λέξεις-κλειδιά κ.ά.).

4^η Αρχή: Αντιληπτή πληροφορία (Perceptible Information)

Παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής στην Καθολική Σχεδίαση για την Εκπαίδευση και τη Μάθηση είναι η δυνατότητα ύπαρξης τόσο έντυπων όσο και ψηφιακών βιβλίων και εκδόσεων.

5^η Αρχή: Ανοχή στο λάθος (Tolerance for Error)

Η αρχή αυτή της Καθολικής Σχεδίασης στην Εκπαίδευση και Μάθηση προβλέπει την ποικιλία των μαθητών ως προς το ρυθμό μάθησής τους αλλά και ως προς τις προαπαιτούμενες ικανότητές τους. Έτσι, περιλαμβάνονται επιπρόσθετες πηγές πληροφόρησης, επιπλέον υλικό για πρακτική, κ.ά.

6^η Αρχή: Μειωμένη σωματική προσπάθεια (Low Physical Effort)

Εφαρμογές αυτής της Αρχής στην Καθολική Σχεδίαση για την Εκπαίδευση και Μάθηση αποτελούν ο επεξεργαστής λέξεων, η παρουσία κειμένου σε εναλλακτική μορφή (π.χ. ψηφιακή ή ακουστική) κ.ά.

7^η Αρχή: Μέγεθος και Χώρος κατάλληλα για πρόσβαση και χρήση (Size and Space for Approach and Use)

Παράδειγμα εφαρμογής αυτής της αρχής στην Καθολική Σχεδίαση για την Εκπαίδευση και τη Μάθηση αποτελεί η διάταξη των καθισμάτων και των θρανίων των σπουδαστών σε κύκλους, επιφάνειες εργασίες και εξοπλισμός εργαστηρίων με δυνατότητα προσαρμογής (π.χ. ρυθμιζόμενο ύψος) σε διαφορετικούς σωματότυπους σπουδαστών, κ.ά.

Το Πανεπιστήμιο Connecticut πρόσθεσε δύο επιπλέον αρχές για την Καθολική Σχεδίαση στην Εκπαίδευση και Μάθηση (Shaw et al 2001):

8^η Αρχή: Κοινότητα Μαθητευομένων (A Community of Learners)

Το εκπαιδευτικό περιβάλλον προάγει την αλληλεπίδραση και την επικοινωνία μεταξύ των σπουδαστών μεταξύ τους και μεταξύ των σπουδαστών και της Σχολής/Πανεπιστημίου. Έτσι, θεσπίζονται συγκεκριμένες ώρες επικοινωνίας (στα γραφεία δια ζώσης και διαδικτυακά), συναντήσεις, οι σπουδαστές γνωρίζονται με τα ονόματά τους, ανταλλάσσουν e-mails, chat-rooms, κ.ά.

9^η Αρχή: Φιλικό Εκπαιδευτικό Κλίμα (Instructional Climate)

Το εκπαιδευτικό περιβάλλον είναι έτσι σχεδιασμένο ώστε όλοι οι σπουδαστές είναι ευπρόσδεκτοι και καλοδεχούμενοι, με σεβασμό στη διαφορετικότητα και τη μοναδικότητα που εκφράζει ο καθένας, ενώ υιοθετούνται υψηλές προσδοκίες για όλους τους σπουδαστές. Έτσι, υπάρχει πρόγραμμα επικοινωνίας με τους σπουδαστές που παρουσιάζουν πολλές απουσίες ή εμφανίζουν χαμηλές βαθμολογίες, ώστε να βρεθούν τρόποι βελτίωσης της απόδοσής τους.

Δομημένη Εκπαίδευση - Πρόγραμμα TEACCH

Το πρόγραμμα TEACCH («Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped Children» – «Θεραπεία και Εκπαίδευση Παιδιών με Αυτισμό και Διαταραχές Επικοινωνίας») συνιστά ένα πρόγραμμα εναλλακτικής εκπαίδευσης, που αποτέλεσε κρατικό πρόγραμμα και υλοποιήθηκε το 1972 από τον Eric Schopler και τον Robert Reichler στην Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας των ΗΠΑ, ως συνέχεια ερευνητικών εργασιών που είχαν ξεκινήσει ήδη από το 1966. Αργότερα, ο Gary Mesibon, ερευνητής του προγράμματος από το 1979, υπήρξε ο διευθυντής αυτού από το 1992 έως το 2010 (Schopler & Reichler 1971). Το μοντέλο υιοθετείται αποτελεσματικά ανεξαρτήτως ηλικίας, προγενέστερης

εκπαίδευσης ή λειτουργικότητας των υποκειμένων (η μέθοδος αποδίδει σε πάσχοντες τόσο υψηλής όσο και χαμηλής λειτουργικότητας) και εφαρμόζεται σε ποικίλα κοινωνικοπολιτιστικά και ενταξιακά πλαίσια. Πρόκειται για μια παγκόσμια διεπιστημονική θεραπευτική παρέμβαση που βασίζεται στη γνωστική-συμπεριφοριστική προσέγγιση, ενσωματώνοντας αναπτυξιακές, ψυχοπαιδαγωγικές, ψυχογλωσσολογικές, ενταξιακές και οικολογικές προοπτικές (Mesibov & Shea 2010).

Στόχος του προγράμματος ήταν ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη και η εφαρμογή προγραμμάτων εκπαίδευσης βασισμένα στις ατομικές δεξιότητες, τις ανάγκες και τα ενδιαφέροντα των ατόμων με αυτισμό, ώστε τα αυτιστικά άτομα να αποκτήσουν αυτονομία και εν τέλει επαγγελματική κατάρτιση (Marcus et al 1978). Το πρόγραμμα TEACCH στηρίζεται στη δομημένη, οργανωμένη και συστηματική διδασκαλία. Περιλαμβάνει τη χωρική και οπτική δόμηση του μαθησιακού περιβάλλοντος και του εκπαιδευτικού υλικού, το ατομικό ημερήσιο πρόγραμμα και το σύστημα εργασίας (Mesibov et al 2007). Ειδικότερα, ενσωματώνει παρεμβάσεις στο φυσικό περιβάλλον, στο ημερήσιο πρόγραμμα και το αντικείμενο εργασίας των αυτιστικών ατόμων, όπως και στην επικοινωνία τους, με στόχο την ανάπτυξη των δεξιοτήτων που διασφαλίζουν στο άτομο με αυτισμό παραγωγική ζωή με ικανοποιητικό βαθμό προσαρμογής μέσα στο κοινωνικό σύνολο (Schopler et al 1995).

Το πρόγραμμα TEACCH αποσκοπεί στην ένταξη των παιδιών με αυτισμό στο χώρο του σχολείου, γεγονός που αποτελεί σημαντικό βήμα για την πλήρη κοινωνική ένταξη. Η στάση του αντικατοπτρίζεται στην αρχή πώς όλα τα παιδιά με αυτισμό πρέπει να διδαχθούν να λειτουργούν αποτελεσματικά, χωρίς να περιορίζεται η δυνατότητα φοίτησής τους στο κατάλληλο εκπαιδευτικό περιβάλλον και τα ειδικά σχολεία να αποτελούν λύση μόνο για τους μαθητές που δεν μπορούν να επωφεληθούν καθόλου από τη γενική εκπαίδευση.

Σημαντική παράμετρος της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελεί η ενεργός συμμετοχή της οικογένειας τόσο στο σχεδιασμό όσο και στην εφαρμογή του προγράμματος. Επίσης, οι γονείς ενθαρρύνονται να εδραιώσουν ρουτίνες στο σπίτι παρόμοιες με εκείνες του σχολικού περιβάλλοντος (Gresham et al 1999; Franklin et al 2006). Με αυτόν τον τρόπο δεν εδραιώνεται μόνο μια σχέση συνεργασίας ανάμεσα στους θεραπευτές/εκπαιδευτές και τους γονείς, αλλά παράλληλα οι γονείς καθίστανται συν-θεραπευτές και διαμεσολαβητές, καθώς συνεχίζεται η εφαρμογή των τεχνικών και στο οικιακό περιβάλλον. Επιπλέον, η υιοθέτηση της δομημένης διδασκαλίας ελαττώνει το άγχος των γονέων.

Ακόμη παραπέρα, με το πρόγραμμα TEACCH οι ίδιοι οι επαγγελματίες/θεραπευτές εκπαιδεύονται για να αντιμετωπίσουν και να κατανοήσουν ένα εύρος συμπεριφορών και δε λειτουργούν μεμονωμένα.

Τα προγράμματα που βασίζονται στη δομημένη εκπαίδευση και διδασκαλία υποστηρίζουν το άτομο με αυτισμό σε όλες τις φάσεις της ανάπτυξής του, από τη νηπιακή ηλικία έως την ενήλικη ζωή. Για τα μικρά παιδιά με αυτισμό τα προγράμματα που βασίζονται στη δομημένη εκπαίδευση εφαρμόζονται στο χώρο του σχολείου και για τους εφήβους και τους ενήλικες υλοποιούνται σε επαγγελματικά πλαίσια, όπως ανταγωνιστικές βιομηχανίες ή προστατευόμενα εργαστήρια (van Bourgondien & Schopler 1996).

Σύμφωνα με τον Gary Mesibon, στις βασικές προτεραιότητες του προγράμματος περιλαμβάνονται τα κάτωθι:

- A) Επικέντρωση στα αυτιστικά άτομα
- B) Κατανόηση της αυτιστικής διαταραχής
- Γ) Η προσαρμοστικότητα ως απαραίτητο εργαλείο

Δ) Οι υπάρχουσες δεξιότητες και τα ενδιαφέροντα των αυτιστικών ατόμων κατέχουν κυρίαρχο ρόλο στην οικοδόμηση της απαιτούμενης παρέμβασης.

Συνοπτικά, ο θεμέλιος λίθος του TEACCH είναι η δομημένη διδασκαλία που χρησιμοποιείται συστηματικά για να καταστήσει το περιβάλλον προβλέψιμο, βοηθώντας το αυτιστικό παιδί να το κατανοήσει και έτσι να λειτουργήσει με περισσότερη ασφάλεια, αξιοποιώντας και εξασκώντας τις ικανότητές του (Trehin 1998; Maglione et al 2012), (αντί να επιχειρεί την «ανάρρωση» από τη διαταραχή). Η δομημένη εκπαίδευση βοηθά το αυτιστικό άτομο να κατανοήσει τον κόσμο που το περιβάλλει, με αποτέλεσμα αυτό να καθίσταται ήρεμο και ικανό να μαθαίνει. Επίσης, το βοηθά να εστιαστεί στο σημαντικό, ανάλογα με την περίσταση, προωθεί την ανεξαρτησία, αξιοποιώντας τις οπτικές του ικανότητες και προλαμβάνει τα προβλήματα συμπεριφοράς.

Πιστεύεται ότι το πρόγραμμα TEACCH παρέχει στα παιδιά με αυτισμό μια ισχυρή βάση και πλαίσιο μάθησης. Αν και το TEACCH δεν εστιάζει ειδικά στις κοινωνικές και επικοινωνιακές δεξιότητες τόσο πολύ όσο άλλες θεραπείες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με αυτές τις θεραπείες για να είναι πιο αποτελεσματικές.

Το TEACCH βασίζεται σε ένα εξατομικευμένο καθοδηγητικό πρόγραμμα στο οποίο απεικονίζονται οι δραστηριότητες της κάθε ημέρας. Για την αναπαράσταση του προγράμματος αυτού χρησιμοποιείται ένα σύστημα εικονογραφημένων συμβόλων. Τα σύμβολα προσκολλώνται σε ειδικούς πίνακες που ονομάζονται ενεργοί ή ανενεργοί ανάλογα με τη δραστηριότητα που πρόκειται να γίνει ή έχει ολοκληρωθεί αντίστοιχα. Ειδικότερα, η κάθε εργασία χωρίζεται σε απλές εντολές, οι οποίες απεικονίζονται με τη βοήθεια του συστήματος συμβόλων. Με τον τρόπο αυτό απλοποιείται η εργασία και αυξάνονται οι πιθανότητες για την κατανόηση και πραγματοποίησή της (Glennen & DeCoste 1997).

Το πρόγραμμα στηρίζεται στις ακόλουθες αρχές της δομημένης εκπαίδευσης:

- Δόμηση και οργάνωση του φυσικού περιβάλλοντος
- Οργάνωση ατομικού ημερήσιου προγράμματος
- Διαμόρφωση εξατομικευμένου συστήματος εργασίας
- Οπτική δόμηση των δραστηριοτήτων (χρήση της οπτικής οδού).

- 1) Δόμηση και οργάνωση του φυσικού περιβάλλοντος: Είναι γνωστό ότι τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν αγχωτικές και μη αποδεκτές συμπεριφορές όταν έρχονται αντιμέτωπα με ένα περιβάλλον πολύπλοκο, απρόβλεπτο για αυτά και χαοτικό. Έτσι, η οργάνωση του φυσικού περιβάλλοντος (παιδικό δωμάτιο, σχολική τάξη, κ.ά.) είναι σημαντική για τα παιδιά με αυτισμό,

καθώς τα βοηθά να γνωρίζουν από πριν «τι γίνεται πού», ενώ ταυτόχρονα τα βοηθά να εκπαιδευτούν στο να παραμένουν για χρονικό διάστημα σε ένα μέρος. Είναι σημαντικό να είναι μειωμένες οι οπτικές και ακουστικές διασπάσεις, γεγονός που βοηθά τα παιδιά να συγκεντρωθούν (π.χ. τα θρανία τοποθετούνται έτσι ώστε τα παιδιά να βλέπουν τον τοίχο και το ατομικό ημερήσιο πρόγραμμα που είναι αναρτημένο και όχι τα υπόλοιπα παιδιά). Η οργάνωση του φυσικού περιβάλλοντος απαιτεί την ύπαρξη ξεκάθαρων και συγκεκριμένων, ως προς τη σημασία τους και τη χρήση τους περιοχών, οι οποίες οριοθετούνται με τη βοήθεια διακριτών φυσικών και οπτικών ορίων (χαλιά, ράφια, χωρίσματα, ταινία στο πάτωμα ή θρανία) (Schopler & Mesibov 1994). Στόχος δεν είναι να περιοριστεί η κινητικότητα ή η αυτονομία του παιδιού, αλλά να μπορεί το παιδί να εντοπίζει γρήγορα το χώρο όπου πρέπει να κατευθυνθεί προκειμένου να ολοκληρώσει μία δραστηριότητα, καθώς πολλά παιδιά δε γνωρίζουν που πρέπει να πάνε και πώς θα φτάσουν εκεί συντομότερα. Με αυτόν τον τρόπο τα παιδιά με αυτισμό συνδέουν τον κάθε χώρο της τάξης τους με συγκεκριμένες δραστηριότητες. Έτσι, προκύπτει η δομημένη σχολική τάξη, όπου με την πρώτη ματιά γίνεται κατανοητό ποια δραστηριότητα φιλοξενείται και σε ποιο σημείο, με αποτέλεσμα να προωθείται η ευχερέστερη επικοινωνία και τήρηση των ρουτινών, συναρτήσει της μαθητικής λειτουργικότητας και του αυτοελέγχου (Mesibov et al 2012). Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι δόμηση δε σημαίνει κατά ανάγκη ομοιομορφία.

Οι περιοχές σε μια δομημένη τάξη είναι οι ακόλουθες:

- περιοχή ηρεμίας
- περιοχή μετάβασης
- τραπέζι δασκάλου
- περιοχή ομαδικής εργασίας
- περιοχή δομημένου παιχνιδιού (εδώ αξιοποιούνται τα ενδιαφέροντα του παιδιού)
- περιοχή ελεύθερου παιχνιδιού και ψυχαγωγίας
- περιοχή ανεξάρτητης εργασίας και
- περιοχή φαγητού.

Η παρουσία όλων αυτών των διακριτών περιοχών προϋποθέτει το κατάλληλο μέγεθος του χώρου (π.χ. σχολική αίθουσα). Επίσης, είναι απαραίτητο ο εκπαιδευτικός να έχει άμεση οπτική επαφή με το χώρο εργασίας του μαθητή. Τοποθετώντας κατάλληλα τα έπιπλα, βοηθάμε τα παιδιά να κατανοήσουν το χώρο, όπου θα κάνουν μια δραστηριότητα, δημιουργώντας ταυτόχρονα συνθήκες εύκολης μετάβασης από τη μια δραστηριότητα σε άλλη. Επιπλέον, από έναν δομημένο χώρο, το παιδί δεν μπορεί να φύγει παρά μόνο από ένα σημείο. Το γεγονός αυτό βοηθά τον εκπαιδευτικό να προλάβει το παιδί, αν προσπαθήσει να απομακρυνθεί πριν ολοκληρώσει την εργασία του και, επίσης, να το προστατέψει. Αν οι μαθητές δεν εκπαιδευτούν νωρίς να μπορούν να κάθονται σε ένα μέρος, είναι πολύ δύσκολο να τους ελέγξει κανείς αργότερα, π.χ. στην εφηβεία ή την ενήλικη ζωή, όταν η σωματική ανάπτυξη και η δύναμη δεν επιτρέπει στον εκπαιδευτικό να ελέγξει με ευκολία το άτομο.

- 2) Οργάνωση ατομικού ημερήσιου προγράμματος: Το να γνωρίζει ο μαθητής τι πρόκειται και πότε είναι εξίσου σημαντικό. Το ατομικό ημερήσιο πρόγραμμα βοηθά το παιδί να κατανοήσει τι δραστηριότητες θα κάνει κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το πρόγραμμα έχει διαφορετική μορφή ανάλογα με το παιδί και τις δυνατότητές του και είναι αυστηρά εξατομικευμένο (Collia-Fanerty 1999; Mesibon et al 2002). Μαθητές με χαμηλή λειτουργικότητα και μειωμένο αυτοέλεγχο θα χρειαστούν περισσότερη δομή και περισσότερα όρια και κατευθύνσεις ή βοηθήματα σε σύγκριση με μαθητές με υψηλότερη λειτουργικότητα. Για τα παιδιά που διαβάζουν, οι δραστηριότητες σημειώνονται γραπτά. Π.χ. για άτομα με σύνδρομο Asperger το πρόγραμμα μπορεί να είναι γραπτό με τη μορφή ενός πίνακα με στήλες για να σημειώνονται οι δραστηριότητες που ολοκληρώθηκαν και εκείνες που επίκειται να γίνουν (Collia-Faherty 2003). Για τα παιδιά που δε διαβάζουν, χρησιμοποιούνται φωτογραφίες, σκίτσα, σχήματα ή τα ίδια τα αντικείμενα (οπτικό ημερήσιο πρόγραμμα) τοποθετημένα το ένα κάτω από το άλλο για να δίνουν την αίσθηση της σειράς και της ακολουθίας.

Με αυτόν τον τρόπο εκμεταλλευόμαστε την ιδιότητα των αυτιστικών ατόμων να αρέσκονται στις ρουτίνες και στη συγκεκριμένη αλληλοδιαδοχή. Όταν το παιδί φθάνει το πρωί στο σχολείο βλέπει το πρόγραμμά του και ξέρει τι θα κάνει. Αυτό του επιτρέπει να προβλέπει τι θα γίνει, ενσωματώνονται οι ρουτίνες, καθίστανται τα πράγματα οικεία και έτσι αποφεύγεται η εκδήλωση ανεπιθύμητων συμπεριφορών, οι οποίες προκύπτουν από το άγχος που αναδύεται όταν δεν υπάρχει δυνατότητα πρόβλεψης. Από την άλλη, αυτή η σταθερότητα και η προβλεπτικότητα δημιουργεί ασφάλεια και ηρεμία στο παιδί με αυτισμό, το περιβάλλον εμπνέει εμπιστοσύνη προς το παιδί, με αποτέλεσμα να συνεργάζεται, να προβαίνει στη συστηματοποίηση των απαραίτητων πληροφοριών και να διευκολύνεται η μαθητική αντίληψη (Iovannone et al 2003). Επίσης, όταν προειδοποιούμε οπτικά (με εικόνες) το παιδί για μια επικείμενη αλλαγή στη δραστηριότητά του, διευκολύνεται η μετάβασή του από τη μία δραστηριότητα στην άλλη, καλλιεργείται η ευελιξία του αλλά και η ανάπτυξη πρωτοβουλίας και αισθήματος ανεξαρτησίας και αυτονομίας. Μεταξύ των δραστηριοτήτων παρεμβάλλονται και ανταμοιβές που ενισχύουν το παιδί και το παρακινούν να εκτελέσει τα καθήκοντα που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα (Mesibon et al 2004).

Ένα απλό πρόγραμμα περιλαμβάνει δύο δραστηριότητες: «πρώτα δουλειά και μετά παιχνίδι» και όχι το αντίστροφο. Με ένα τέτοιο πρόγραμμα δίνονται πληροφορίες στα παιδιά με αυτισμό για ό,τι προηγείται και ό,τι ακολουθεί. Όταν το παιδί μάθει να ακολουθεί αυτή τη σειρά δραστηριοτήτων, τότε το πρόγραμμα εμπλουτίζεται βήμα-βήμα με άλλες δραστηριότητες.

Παράδειγμα εξατομικευμένου προγράμματος είναι το ακόλουθο: ελεύθερο παιχνίδι, δουλειά με το δάσκαλο, δομημένο παιχνίδι, ελεύθερο παιχνίδι (επανάληψη), ατομική εργασία, τουαλέτα, φαγητό, εξωτερικές δραστηριότητες στην αυλή, ατομική εργασία, δουλειά με το δάσκαλο (επανάληψη), κολατσιό, τουαλέτα (επανάληψη), σπíti.

- 3) Διαμόρφωση εξατομικευμένου συστήματος εργασίας: Αποτελεί έναν τρόπο οργάνωσης μιας δραστηριότητας στο σχολείο ή στο σπίτι, που δίνει τη δυνατότητα στο αυτιστικό άτομο να διεκπεραιώσει ένα καθήκον με οργανωμένο τρόπο, πάντα σύμφωνα με τις μαθησιακές ανάγκες και τα ενδιαφέροντα του παιδιού. Το εξατομικευμένο σύστημα εργασίας ενισχύει την εστιασμένη περιβαλλοντική αντίληψη, τον αυτοέλεγχο, τη μεταγνώση και τη γενίκευση των δεξιοτήτων που κατακτήθηκαν (Hume & Odom 2007). Ειδικότερα, παρέχονται με οπτικό τρόπο πληροφορίες για:
- είδος της δραστηριότητας που πρέπει να γίνει
 - πού και πότε θα διεκπεραιωθεί η δραστηριότητα
 - ποσότητα της δραστηριότητας/εργασίας
 - διάρκεια της δραστηριότητας/εργασίας («πώς θα ξέρω ότι τελείωσα;»)
 - τι ακολουθεί μετά το πέρας της δραστηριότητας.

Ενδεικτικά κάποια συστήματα εργασίας είναι:

- Γραπτό σύστημα εργασίας
- Σύστημα εργασίας αντιστοίχισης
- Βασικό σύστημα εργασίας «Αριστερά προς Δεξιά».

Το σύστημα εργασίας βοηθά στο να μαθαίνει το παιδί και να εξασκείται στην περισσότερο ευέλικτη αποδοχή και αντιμετώπιση των αλλαγών, ώστε να αποκτήσει δεξιότητες απαραίτητες για την αυτονομία, ανεξαρτησία και την εργασία του (Mesibov et al 2002).

- 4) Οπτική δόμηση των δραστηριοτήτων (χρήση οπτικής οδού): Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται η οπτική οδός για την πρόσληψη της παρεχόμενης πληροφορίας, καθώς τα αυτιστικά άτομα δυσκολεύονται στην πρόσληψη και κατανόηση των ακουστικών ερεθισμάτων αλλά και στη λεκτική έκφραση των δικών τους επιθυμιών. Έτσι, η οπτική δόμηση των δραστηριοτήτων αποτελεί ένα σύστημα επικοινωνίας για το παιδί που του επιτρέπει να κάνει μόνο του γνωστές τις ανάγκες του σε κάποιον άλλο, μειώνοντας την ενδεχόμενη σύγχυση της λεκτικής επεξεργασίας (Bryan & Cast 2000). Πρώτη μορφή οπτικής σηματοδότησης είναι τα αντικείμενα δραστηριότητας τα οποία έχουν νόημα για το παιδί και με τα οποία αυτό θα ασχοληθεί. Σε πιο προχωρημένα στάδια οπτικής αναπαράστασης μιας δραστηριότητας μπορεί να χρησιμοποιηθούν φωτογραφίες και εικόνες, ή εικόνες και λέξεις, ή μόνο λέξεις και προτάσεις. Για να επιτευχθεί η οπτική δόμηση των δραστηριοτήτων ακολουθούνται τα εξής στάδια (Schopler et al 1995; Mesibov et al 2005):
- Οπτική οργάνωση (τοποθέτηση των υλικών σε χωριστά κουτιά)
 - Οπτικές οδηγίες (γραπτές οδηγίες ή εικόνες/φωτογραφίες όπου απεικονίζεται ο τρόπος που θα ασχοληθεί με τα υλικά)
 - Οπτική σαφήνεια (σηματοδότηση σκοπού δραστηριότητας, π.χ. κωδικοποίηση με χρώματα, χρήση ετικετών, υπογράμμιση).

Το πρόγραμμα TEACCH έχει αναπτύξει και ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης των παιδιών με φυσιολογική ανάπτυξη σχετικά με τη διαφορετικότητα και την καλλιέργεια της ενσυναίσθησής τους για παιδιά με αυτισμό. Πρόκειται για ένα πρόγραμμα που εισάγει σημαντικές έννοιες και θέματα σχετικά με την ένταξη, αλλά δε γίνεται αναφορά

στα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ενός παιδιού ή μιας ομάδας παιδιών. Με το εισαγωγικό πρόγραμμα γίνεται ενημέρωση για την ειδική τάξη ή το τμήμα ένταξης και τα παιδιά που φοιτούν εκεί. Διεξάγεται, επίσης, εκτενής συζήτηση για το εν λόγω παιδί με αυτισμό, συνήθως όταν εκείνο απουσιάζει. Ο εκπαιδευτικός οφείλει να εξασφαλίσει την άδεια των γονέων και του ίδιου του παιδιού, εφόσον το επιτρέπει το επίπεδο της κατανόησης και επικοινωνίας του, προκειμένου να προχωρήσει στην εφαρμογή του συγκεκριμένου προγράμματος. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα έχει σχεδιαστεί για να παρουσιάζεται σε τάξεις του δημοτικού και του γυμνασίου, ενώ γίνονται προσαρμογές για τις τάξεις του λυκείου (Panerai et al 1997).

Πολλαπλές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας της μεθόδου TEACCH έχουν δείξει ότι αυτή η προσέγγιση προωθεί τις ικανότητες μίμησης, αντίληψης, κινητικότητας, συντονισμού χεριών-ματιών και τη γνωστική επίδοση. Προάγει τη λειτουργική επικοινωνία σε σημαντικό ποσοστό, όπως και την ανεξάρτητη εργασία, την αυτορρύθμιση, την αυτενέργεια, την αυτονομία και τις προσαρμοστικές κοινωνικές και επαγγελματικές δεξιότητες και την συμπεριφορά των εκπαιδευομένων (Siaperas & Beadle-Brown 2006; Probst & Leppert 2008; Mesibov & Shea 2010; McConkey et al 2010; Probst et al 2010; Probst & Glen 2011; Bennett et al 2011; Lu et al 2011; Braiden et al 2012; Welterlin et al 2012; Ichikawa et al 2013; Benton & Johnson 2014; Boyd et al 2014; D'Elia et al 2014; Orellana et al 2014; Panerai et al 2002).

Η δομημένη εκπαίδευση -TEACCH ως παράδειγμα συστημικής σχεδίασης στον αυτισμό

Αποσκοπεί στο να πηγαίνουν στο κανονικό σχολείο όλα ή σχεδόν όλα τα αυτιστικά παιδιά - αρχή ισοτιμίας της καθολικής σχεδίασης. Επιπλέον, το πρόγραμμα δομημένης εκπαίδευσης δύναται να εφαρμοστεί σε όλα τα αυτιστικά άτομα, ανεξαρτήτως ηλικίας (παιδιά αλλά και ενήλικες αυτιστικοί μπορούν να ωφεληθούν από την εφαρμογή του προγράμματος, τόσο στα σχολεία και λοιπά εκπαιδευτικά περιβάλλοντα όσο και στους εργασιακούς χώρους), λειτουργικότητας και γνωστικών ικανοτήτων (τόσο τα χαμηλής όσο και τα υψηλής λειτουργικότητας αυτιστικά άτομα μπορούν να ωφεληθούν από την εφαρμογή αυτού του προγράμματος), πολιτιστικών ή/και κοινωνικών ιδιαιτεροτήτων ή γλωσσικών ιδιαιτεροτήτων.

Αξιοποίηση των δεξιοτήτων του κάθε αυτιστικού παιδιού ώστε να δομηθεί το εξατομικευμένο του ημερήσιο πρόγραμμα -αρχή ευελιξίας, αρχή απλότητας, αρχή αντιληπτότητας.

Εμπλέκει τους γονείς ως συν-θεραπευτές ενώ περιλαμβάνει και πρόγραμμα για τους φυσιολογικούς μαθητές για ενημέρωση και ενίσχυση της ενσυναίσθησης (άρα βλέπει τη μεγάλη εικόνα και όχι μόνο το δίδυμο ενδιαφερόμενος/εκπαιδευτής). Αυτό σημαίνει ότι η συστημική σκέψη και η ολιστική θεώρηση διέπει την οργάνωση ενός τέτοιου προγράμματος.

Η εφαρμογή προγραμμάτων δομημένης εκπαίδευσης και διδασκαλίας μπορεί να ωφελήσει και άλλα άτομα, πλην των αυτιστικών (π.χ. άτομα με άγχος, δυσκολία στην οργάνωση των δραστηριοτήτων τους, που ωστόσο εντάσσονται στη σφαίρα της φυσιολογικής παραλλαγής), εκπληρώνοντας έτσι τον ορισμό της καθολικής σχεδίασης

και δείχνοντας παραστατικά το πώς η εφαρμογή των αρχών καθολικής σχεδίασης μέσω της δομημένη εκπαίδευσης για τα αυτιστικά άτομα μπορεί τελικά να ωφελήσει όλους.

ΚΕΦ. 5 Η ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΣΚΕΨΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ & ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΕΙΑ

Ο ανθρώπινος οργανισμός ως ολιστικό σύστημα

Ο ανθρώπινος οργανισμός στην ολιστική και συστημική του προσέγγιση είναι ένα δυναμικό δίκτυο που αποτελεί μέρος άλλων δικτύων. Αν λάβουμε, επίσης, και την ύπαρξη του μικροβιώματος, το δυναμικό δίκτυο ενός ανθρώπινου οργανισμού επεκτείνεται περαιτέρω, τόσο οργανωσιακά όσο και από πλευράς πολυπλοκότητας. Τα δίκτυα σχηματίζονται σε κάθε επίπεδο οργάνωσης της ύλης (μοριακό, κυτταρικό, επίπεδο οργάνων, ατόμων και κοινωνικό/περιβαλλοντικό). Αυτό σημαίνει ότι κάθε ανώτερο επίπεδο αποτελείται από τα δίκτυα που σχηματίζονται σε χαμηλότερα επίπεδα. Ως σύστημα ο ανθρώπινος οργανισμός είναι ιεραρχικά δομημένος (hierarchically structured) και αποτελείται από διαφορετικά επίπεδα. Η ανάλυση σε ένα υψηλό επίπεδο μας δίνει μία πιο ολοκληρωμένη όψη της οργάνωσης του συστήματος, χωρίς ανάλυση των λεπτομερειών των επιμέρους στοιχείων. Σε χαμηλότερο επίπεδο γίνεται φανερή η αλληλεπίδραση των πολλών επιμέρους στοιχείων (υποσυστήματα), χωρίς όμως να γίνεται κατανοητή η οργάνωση του συστήματος στο σύνολό του (whole).

Τα μόρια σχηματίζουν δίκτυα εντός των κυττάρων. Τα κύτταρα επικοινωνούν και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σχηματίζουν δίκτυα (στη συγκεκριμένη περίπτωση τους ιστούς) εντός των οργάνων. Τα όργανα σχηματίζουν περαιτέρω δίκτυα (εν προκειμένω, συστήματα οργάνων) εντός του ανθρώπινου οργανισμού. Κάθε άτομο αλληλεπιδρά με άλλα άτομα και συνιστά έναν κόμβο κοινωνικών και περιβαλλοντικών δικτύων. Καθένα από αυτά τα δίκτυα έχει ιδιαίτερα δυναμικά χαρακτηριστικά, γεγονός το οποίο επηρεάζει σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο θα αλληλεπιδράσει ένα άτομο στο πλαίσιο μιας παθολογικής κατάστασης (Vogt et al 2014).

Η έναρξη του Προγράμματος Χαρτογράφησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Project, HGP), το 1990 (Watson 1990), σηματοδότησε την απαρχή μιας νέας εποχής που έμεινε στην ιστορία της Βιολογίας ως η «δεκαετία των μετρήσεων» ή ως «επανάσταση των omics». Η δεκαετία αυτή χαρακτηρίστηκε από την ανάπτυξη τεχνολογιών υψηλής απόδοσης (high-throughput technologies), δια των οποίων επιτεύχθηκε ο συνολικός χαρακτηρισμός και η μέτρηση του πλήθους των μορίων που, πέραν του γονιδιώματος, συγκροτούν διάφορα άλλα βιολογικά συστήματα (πρωτεϊνωμα, επιγένωμα, κ.ά.). Αποτέλεσμα αυτού ήταν μια τεραστίων διαστάσεων παραγωγή ογκωδών δεδομένων (big data) (Luo et al 2016), που ανέδειξε σε όλη του τη μεγαλοπρέπεια το μέχρι τότε εικαζόμενο μέγεθος της δυναμικής πολυπλοκότητας και μεταβλητότητας του ανθρώπινου οργανισμού.

Με την υποστήριξη της βιοπληροφορικής και της *Επιστήμης των Δεδομένων* (Data Science) (Greene et al 2014), η βιολογική έρευνα καθοδηγείται πλέον από τη συσχέτιση των ογκωδών δεδομένων (discovery- or data-driven, hypothesis-free) και καταλήγει στη δημιουργία υποθέσεων (hypothesis generating) που, στη συνέχεια, υποβάλλονται σε εμπειρικό έλεγχο. Η προσπάθεια διαχείρισης των βιολογικών ογκωδών δεδομένων και κατανόησης της πολυπλοκότητας και της μεταβλητότητας της ζωής οδήγησε στη διαμόρφωση της *Συστημικής Βιολογίας* (Systems Biology) (Vidal 2009; Schneider 2013), βασική αρχή της οποίας είναι ότι τα βιολογικά συστήματα δεν

είναι διακριτά, αλλά αποτελούν δυναμικά διασυνδεδεμένες λειτουργικές οντότητες που, ως εκ τούτου, οφείλουν να μελετώνται με ολοκληρωμένο τρόπο (Willard & Ginsburg 2009). Αυτή η ολιστική προσέγγιση (integration) διαπερνά όλα τα επίπεδα της βιολογικής οργάνωσης και συνιστά τη μοναδική προσέγγιση για την ερμηνεία του χωροχρονικού συνεχούς της ζωής από τα γονίδια μέχρι το οικοσύστημα (Chown & Gaston 2008), αλλά και σε επίπεδο κοινωνικής και οικονομικής οργάνωσης.

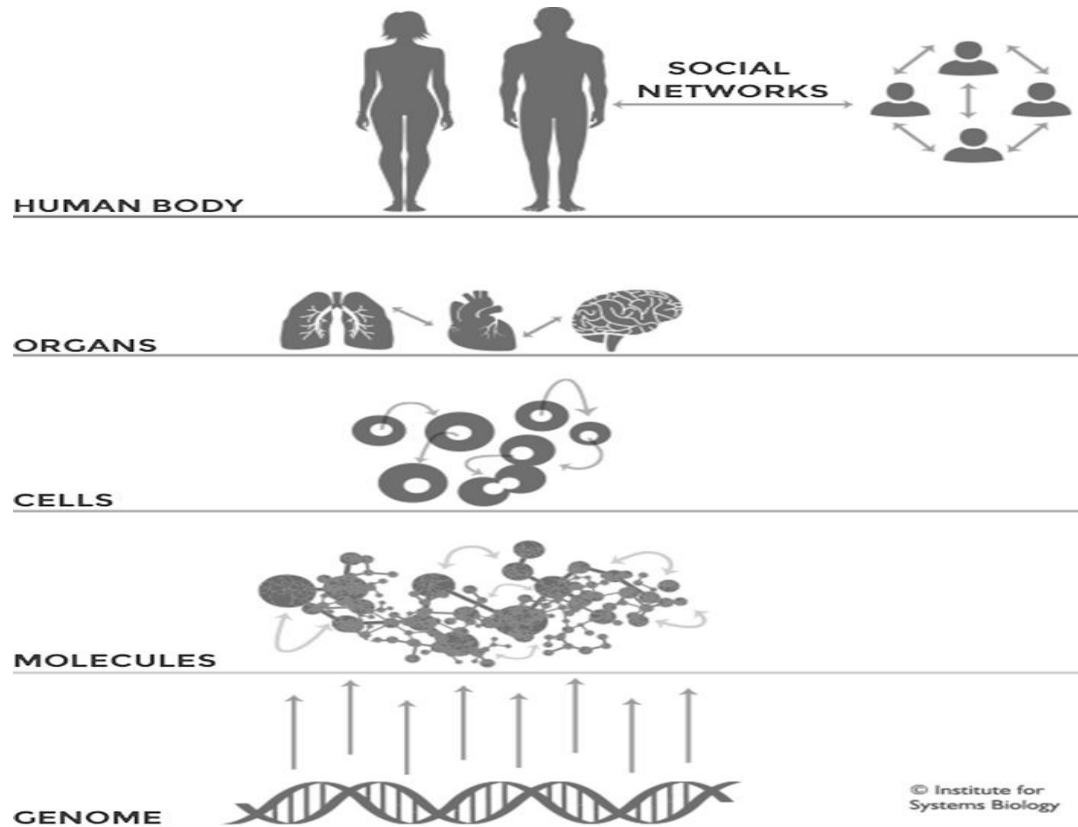
Τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου δημιουργούν μια ανώτερη μορφή ζωής, εντελώς διαφορετική από τις εσωτερικές διεργασίες ενός μεμονωμένου κυττάρου. Για παράδειγμα, η πέψη δεν αποτελεί λειτουργία κανενός συγκεκριμένου κυττάρου, ούτε καν κάποιου συγκεκριμένου είδους κυττάρων. Ομοίως, οι σκέψεις μας δεν μπορούν να εντοπιστούν σε κάποιο συγκεκριμένο νευρώνα, αλλά προκύπτουν από το μόρφωμα των συνδέσεων μεταξύ πολλών νευρώνων.

Εκτός από τον άνθρωπο, το πρότυπο του υπεροργανισμού απαντά παντού: μια αποικία μυρμηγκιών αποτελεί πρότυπο υπερ-οργανισμού, με ιδιότητες που δε διαθέτουν τα ίδια τα μυρμηγκια, αλλά προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις και τη συνεργασία μεταξύ τους (Hollfelder & Wilson 2009). Μέσα από τη συνεργασία αυτή, τα μυρμηγκια δημιουργούν κάτι το οποίο υπερβαίνει το άτομο: πολύπλοκες λοφώδεις φωλιές, που υψώνονται σαν μικροσκοπικοί πύργοι της Βαβέλ. Μια αποικία μυρμηγκιών είναι «ευφυής», ακόμη και αν τα μυρμηγκια δεν είναι (Christakis & Fowler 2010). Ένα άλλο είδος που σχηματίζει υπερ-οργανισμούς είναι οι μύκητες: εξερευνούν συλλογικά ένα τμήμα του δασικού εδάφους, προκειμένου να εκμεταλλευτούν και να μεταφέρουν πόρους, δημιουργώντας ένα δίκτυο από σωληνώσεις. Οι μύκητες μπορούν ακόμη και να «συνεργάζονται», ώστε να βρουν το καλύτερο μονοπάτι μέσα σε λαβύρινθους στους οποίους τοποθετούνται από επιστήμονες (Nagasaki et al 2000).

Είτε πρόκειται για κύτταρα, μυρμηγκια, μύκητες, είτε πρόκειται για ανθρώπους, νέες ιδιότητες μιας ομάδας μπορούν να αναδυθούν από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων. Και οι συνεργατικές αλληλεπιδράσεις αποτελούν χαρακτηριστικό των περισσότερων μειζόνων εξελικτικών αλμάτων που έχουν σημειωθεί από την εμφάνιση της ζωής – όπως η ενσωμάτωση των μιτοχονδρίων στα ευκαρυωτικά κύτταρα, η μετάβαση από τους μονοκύτταρους στους πολυκύτταρους οργανισμούς και η συγκρότηση υπερ-οργανισμών από ένα σύνολο ατόμων (Nowak 2006).

Στην περίπτωση του ανθρώπινου οργανισμού η αρχή της προσθετικότητας δεν ισχύει γιατί οι αλληλεπιδράσεις των επιμέρους στοιχείων του οργανισμού δεν είναι γραμμικές, αλλά αποτελούνται από δίκτυα αλληλεπιδράσεων υψηλής πολυπλοκότητας τα οποία μπορούν να κατανοηθούν εξεταζόμενα μόνο βάσει ενός κοινού σκοπού (common purpose): τη διατήρηση του οργανισμού σε υγιή κατάσταση. Αυτός ο κοινός σκοπός λειτουργεί στο επίπεδο του συνόλου και δεν έχει κανένα απολύτως νόημα στο επίπεδο του μεμονωμένου οργάνου ή κυττάρου. Ειδικότερα, οι αλληλεπιδράσεις των επιμέρους στοιχείων του συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού, ανάμεσα σε όλα τα επίπεδά του, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός συνόλου (whole), το οποίο έχει ιδιότητες περισσότερες από το άθροισμα των ιδιοτήτων των επιμέρους στοιχείων του (the whole is more than the sum of its parts), όπου το «περισσότερο» αναφέρεται στους

νόμους του υψηλότερου επιπέδου που στρέφουν τα επιμέρους στοιχεία σε έναν τρόπο λειτουργίας που δεν μπορεί να παραχθεί από τους νόμους των χαμηλότερων επιπέδων. Η συστημική σκέψη αντιλαμβάνεται τον ανθρώπινο οργανισμό ως μια πολυστρωματική διάταξη «δικτύου μέσα σε δίκτυο» και επιχειρεί να κατανοήσει τους κανόνες που διέπουν τη συλλογική συμπεριφορά των δικτύων αυτών (Vandamme et al 2013).



Το ανθρώπινο ον είναι ένα σύστημα:

- αυτόνομο, καθώς εμπλέκεται σε λειτουργίες με κατευθυντικότητα σε τελικό σκοπό για τη διατήρησή του.

- θερμοδυναμικά ανοιχτό, καθώς διαρκώς ανταλλάσσει ύλη και ενέργεια με το περιβάλλον.

- οργανωσιακά κλειστό, καθώς, ενώ διέπεται από θερμοδυναμική ανοιχτότητα, ωστόσο η οργάνωσή του καθορίζεται από το εσωτερικό του, ως απάντηση σε κάθε εξωτερική παρέμβαση ή διακύμανση.

- πολύπλοκο, καθώς περιλαμβάνει άπειρο αριθμό δυνητικών καταστάσεων στις οποίες μπορεί να περιέλθει, ανάλογα με το βαθμό υγείας ή/και ασθένειας που το χαρακτηρίζει. Είναι γνωστό ότι το πολύπλοκο σύστημα μπορεί να συντίθεται από λίγα μόνο στοιχεία, αλλά η αλληλεπίδραση αυτών των στοιχείων σε κάποια κλίμακα θα οδηγήσει σε πολύπλοκη συνολική συμπεριφορά σε μεγαλύτερη κλίμακα, μια

συμπεριφορά η οποία δε θα μπορούσε να προβλεφθεί επαγωγικά από τη γνώση των επιμέρους στοιχείων. Αυτή είναι η αντίληψη των αναδύμενων ιδιοτήτων των πολλαπλών αλληλεπιδρώντων μερών, στην προκειμένη περίπτωση των κυττάρων του σώματος, με τις πολύπλοκες ανατροφοδοτήσεις και τις δυναμικές της ομοίωσης.

- αυτο-αναφερόμενο, καθώς αντιστέκεται στις διάφορες αλλαγές μέσω των μηχανισμών ελέγχου και ενός πολύπλοκου δικτύου ρυθμιστικών βρόγχων αλλά και οποιαδήποτε αλλαγή στα δομικά και λειτουργικά του στοιχεία όποτε κρίνεται απαραίτητο για να διατηρείται σε μία κατάσταση που εξυπηρετεί το σκοπό του.

- ιεραρχικά δομημένο, καθώς πληθώρα υποσυστημάτων διέπουν τη λειτουργία του, ξεκινώντας από το υποατομικό, πυρηνικό, κυτταρικό, βιοχημικό, ιστικό, οργανικό, έως το επίπεδο των συστημάτων του οργανισμού (νευρικό, καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, κ.λ.π) αλλά και την ιεράρχηση εντός των ίδιων συστημάτων.

Το ανθρώπινο ον σχηματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι παρουσιάζει 3 επίπεδα οργανωτικών προτύπων:

- το διανοητικό ή πνευματικό επίπεδο
- το συναισθηματικό ή ψυχικό επίπεδο
- το σωματικό ή υλικό επίπεδο που εμπεριέχει τα ένστικτα και τις πέντε αισθήσεις.

Σε απλοποιημένη μονοδιάστατη ή διδιάστατη παράσταση, το διανοητικό επίπεδο φαίνεται να είναι το κεντρικότερο και το ανώτερο στην ιεραρχία, διότι σε αυτό το επίπεδο συντελούνται οι πιο αποφασιστικές λειτουργίες για την έκφραση του ατόμου ως ανθρώπινου όντος. Το σωματικό επίπεδο, μολονότι σπουδαίο, κατατάσσεται ως το πιο περιφερειακό, το λιγότερο σημαντικό στην ιεραρχία.

Μεταξύ αυτών των επιπέδων υπάρχει ιεραρχική σπουδαιότητα των διαφόρων λειτουργιών, οργάνων ή συστημάτων, αλλά ιεραρχική σπουδαιότητα διατηρούν και τα ίδια τα συστήματα/όργανα εντός τους. Η ασθένεια ισοδυναμεί με διαταραχή της ισορροπίας των σχέσεων που υπάρχουν σε ένα επίπεδο αλλά και των επιπέδων μεταξύ τους. Μία διαταραχή μπορεί να μετακινείται και να εστιάζεται από ένα επίπεδο στο άλλο, όπως και από ένα όργανο σε ένα άλλο, όπως επίσης να διαχέεται σε περισσότερα από ένα επίπεδα, συστήματα ή όργανα. Ο βαθμός υγείας ενός ατόμου, επομένως, καθορίζεται τελικά από μία συνεκτίμηση της διαταραχής σε όλα τα επίπεδα.

Συνεκτιμώντας το ιεραρχικό επίπεδο όπου βρίσκεται η κύρια διαταραχή και την ένταση των συμπτωμάτων, είναι δυνατόν να σχηματίσουμε μία αδρή ιδέα για το κέντρο βάρους της ασθένειας. Στο βαθμό που τόσο το επίπεδο όσο και η ένταση κινούνται ανοδικά, δηλαδή προς το κέντρο της πραγματικής υπόστασης του ανθρώπου, η πορεία της υγείας μπορεί να θεωρηθεί δυσμενής. Στο βαθμό πάλι, που αυτό το κέντρο βάρους μετατοπίζεται προς τα κάτω, δηλαδή προς την περιφέρεια, σημειώνεται ευνοϊκή εξέλιξη (Βυθούλκας 2000).

Στη διάρκεια της διαδικασίας θεραπείας, αν παρατηρήσουμε ότι η διαταραχή μετακινείται από περισσότερο σημαντικά και κεντρικά σε λιγότερο σημαντικά, περιφερειακά επίπεδα, συστήματα ή όργανα, τότε ξέρουμε ότι ακολουθείται σωστή

θεραπεία και ότι σύντομα ο οργανισμός θα αποθεραπευθεί (Νόμος Hering). Αν παρατηρείται αντίθετη πορεία, αν δηλαδή η διαταραχή μεταφέρεται προς περισσότερο κεντρικά επίπεδα ή όργανα, τότε πρέπει να δεχθούμε ότι με την αγωγή που ασκείται επιτυγχάνεται μάλλον καταπίεση του συμπτώματος παρά θεραπεία.

Ιεράρχηση εντός των 3 επιπέδων του ανθρώπινου όντος

Είναι φανερό ότι μεταξύ των τριών αυτών επιπέδων (διανοητικό-συναισθηματικό-σωματικό) υπάρχει εκτός από ιεραρχική σπουδαιότητα, εξαιρετική συνεργασία ώστε να αντιδρούν σε κάθε ερέθισμα με ένα συνολικό και ευφυή τρόπο, με σκοπό τη διατήρηση της υγείας στον οργανισμό, ή τις λιγότερο δυνατές αποκλίσεις αυτής. Είναι σημαντικό ότι το ίδιο ερέθισμα θα προκαλέσει διαφορετικό τύπο αντίδρασης σε διαφορετικά άτομα με διαφορετικές προδιαθέσεις. Δηλαδή, ο οργανισμός, σύμφωνα με τις έμφυτες πληροφορίες που περιέχονται στα γονίδια του, αλλά και τις επιγενετικές αλλαγές στις οποίες υποβάλλεται, παράγει μία αντίδραση ολότελα εξατομικευμένη, ως προσπάθεια προσαρμογής στο περιβάλλον. Για αυτό και θα πρέπει η θεραπεία του να είναι εξατομικευμένη και όχι μαζική.

Επίσης, είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι υπάρχει ιεραρχία και μεταξύ των συμπτωμάτων του ίδιου επιπέδου. Έτσι ένα άτομο καταθλιπτικό κατά τη θεραπευτική του πορεία θα εμφανίσει ενδεχομένως φοβίες ή θυμό και ακολούθως πλήρη εξάλειψη και αυτών των ήσσονος σημασίας διαταραχών, εφόσον ο οργανισμός του έχει δυνατότητα πλήρους ίασης. Είναι η ίδια παρατήρηση που έχει γίνει στα αυτιστικά παιδιά που αναρρώνουν αυτόματα από τη διαταραχή και παρουσιάζουν διάσπαση προσοχής. Η διαταραχή από τα βαθύτερα και κεντρικότερα υποεπίπεδα του διανοητικού επιπέδου μετατοπίζεται σε περιφερικότερες θέσεις, όπου λίγο μόνο επηρεάζεται η ικανότητα αυθυπαρξίας του ανθρώπινου όντος.

Επίσης, ένα άτομο όταν πάσχει σοβαρά στο κεντρικότερο και βαθύτερο επίπεδο του οργανισμού που είναι το διανοητικό, ενδέχεται να μην παρουσιάζει σοβαρές διαταραχές στο σωματικό επίπεδο. Αυτό υποδηλώνει την εξοικονόμηση ενέργειας που προσπαθεί να κάνει ο οργανισμός και δεν παράγει συμπτώματα σε περιφερικότερα επίπεδα. Πρόσφατες αλλά και παλαιότερες μελέτες (Hippisley-Cox et al 2007; Ananth & Burnstein 1977; Grinshpoon et al 2005; Barak et al 2005; Barak et al 2008; Hodgson et al 2010) δείχνουν ότι οι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου από το γενικό πληθυσμό, παρότι μάλιστα συχνά εκτίθενται σε βλαπτική συμπεριφορά (π.χ. παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό καπνίσματος) σε μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και κάνουν τους ερευνητές να αναρωτιούνται αν η σχιζοφρένεια ασκεί προστατευτική δράση στην καρκινογένεση. Σύμφωνα με τη θεωρία της πολυπλοκότητας αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να εξηγηθεί με το ότι ο οργανισμός του σχιζοφρενούς βρίσκεται σε έναν ελκυστήρα που απέχει από εκείνον που σχετίζεται με την καρκινογένεση και έτσι εμφανίζει συγκεκριμένη ομάδα συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με τους όρους της συστημικής, τα συμπτώματα (και κατά επέκταση οι νόσοι) αποτελούν έκφραση της ποικιλίας του ανθρώπινου οργανισμού ως συστήματος και άρα της προσαρμοστικής δύναμής του στο περιβάλλον. Αλλιώς, τα συμπτώματα εκφράζουν την ελευθερία του συστήματος να επιλέγει εκλεκτικές ενεργοποιήσεις που θα το βοηθήσουν να διατηρεί το νόημά του, την αυτονομία του και το σκοπό του.

Επίσης, η ιεράρχηση των 3 επιπέδων του ανθρώπινου όντος και οι μεταξύ τους σχέσεις, όσο και εντός των επιπέδων, παραπέμπει στη συστημική θεωρία που τα συστήματα είναι ιεραρχικά δομημένα (hierarchically structured) και αποτελούνται από διαφορετικά επίπεδα. Η ανάλυση σε ένα υψηλό επίπεδο μας δίνει μια πιο ολοκληρωμένη όψη της οργάνωσης του συστήματος, χωρίς ανάλυση των λεπτομερειών των επιμέρους στοιχείων. Σε χαμηλότερο επίπεδο γίνεται φανερό η αλληλεπίδραση των πολλών επιμέρους στοιχείων (υποσυστήματα, υποεπίπεδα), χωρίς όμως να γίνεται κατανοητή η οργάνωση του συστήματος στο σύνολό του (whole). Για αυτό και δεν είναι δυνατόν το ανθρώπινο να εξετάζεται μόνο στο σωματικό επίπεδο, αλλά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και τα 3 επίπεδα, όπως και οι μεταξύ τους σχέσεις, δηλαδή πρέπει να μελετάται ο ανθρώπινος οργανισμός στο σύνολό του ως πολύπλοκη οντότητα. Αυτό υποδηλώνει και η κατερχόμενη σχέση αιτίας-αιτιατού (Downward Causation) που αναφέρει ότι όλες οι διεργασίες κάθε επιπέδου της ιεραρχίας περιορίζονται και λαμβάνουν χώρα σύμφωνα με τους νόμους του αμέσως ανώτερου επιπέδου και κατά συνέπεια δεν μπορεί να εξαχθούν σωστά συμπεράσματα όταν τα διάφορα επίπεδα μελετώνται ξεχωριστά και αποκομμένα. Από την άλλη, το σύνολο περιορίζεται σε κάποιο βαθμό από τα επιμέρους στοιχεία του (Upward Causation) αλλά και οι νόμοι που κυβερνούν το σύνολο περιορίζουν τη συμπεριφορά των επιμέρους στοιχείων του.

Αυτή η ιεράρχηση των συμπτωμάτων των διαφόρων επιπέδων του ανθρώπινου όντος μπορεί να επεκταθεί σε ιεράρχηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών, παθογενετικών συσχετίσεων και ιεράρχηση νόσων, οδηγώντας σε μία ενοποιητική θεώρηση για τη νόσο.

Η συμπεριφορά του ανθρώπινου οργανισμού στο θέμα της υγείας και της ασθένειας είναι χαοτική, με τη στοχαστική έννοια του όρου, δηλαδή με την έννοια της μη-γραμμικότητας, μη-προβλεψιμότητας και μη-κανονικότητας/ομαλότητας (σπάσιμο συμμετρίας). Πράγματι, το βασικό χαρακτηριστικό των μη-γραμμικών συστημάτων, όπως τέτοιο είναι ο ανθρώπινος οργανισμός, είναι η ποιοτικά διαφορετική συμπεριφορά για μικρές παραλλαγές των παραμέτρων ελέγχου, η οποία προσφέρει έναν πιο λεπτεπίλεπτο, ταχύ και ενεργειακά συμφέροντα έλεγχο του συστήματος σε σχέση με τα γραμμικά συστήματα.

Σύμφωνα με τον Goldberger, οι ασθενείς κατά τη διάρκεια των νόσων τους χάνουν τη μη-γραμμικότητά τους, την πολυπλοκότητα στη συμπεριφορά των συστημάτων και υποσυστημάτων τους και έτσι η προσαρμοστικότητά τους στις διάφορες αλλαγές του περιβάλλοντος είναι ιδιαίτερα μειονεκτική. Μία ευρέως φάσματος απώλεια της φυσιολογικής πολυπλοκότητας, από μοριακό σε κυτταρικό επίπεδο και από ιστικό επίπεδο σε επίπεδο οργάνων σχετίζεται με τη γήρανση και τις νοσηρές καταστάσεις που τη συνοδεύουν. Η θεραπευτική στρατηγική, επομένως, απαιτεί θεραπεία όλου του οργανισμού, σε όλη την έκταση της δυναμικότητας και πολυπλοκότητάς του, και όχι την τροποποίηση ενός μεμονωμένου παράγοντα ή ενός μοριακού μηχανισμού (Goldberger 1996).

Επιπλέον, τα διάφορα συμπτώματα όπως ο πόνος, ο πυρετός, ο βήχας, ο έμετος, το άγχος δε θα πρέπει να θεωρούνται ασθένειες, αλλά *αναδιδόμενες ιδιότητες*, των οποίων η ανάπτυξη σκοπό έχει να οδηγήσει στην αποκατάσταση της ισορροπίας του

οργανισμού. Η έννοια της αναδύομενης ιδιότητας είναι αυτό που επιτυγχάνουν όλα μαζί τα στοιχεία ενός συστήματος, ενώ δε θα μπορούσαν να το επιτύχουν ξεχωριστά. Δηλαδή η αναδύομενη ιδιότητα αναφέρεται στη συλλογική συμπεριφορά και την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι συλλογικές ιδιότητες προκύπτουν από τις ιδιότητες των επιμέρους στοιχείων, καθώς και στον τρόπο με τον οποίο η συμπεριφορά του συστήματος σε μεγαλύτερες κλίμακες προκύπτει από τη λεπτομερή δομή, τις συμπεριφορές και τις σχέσεις των στοιχείων του συστήματος, σε πολύ μικρότερες κλίμακες. Διαφορετικά, η έννοια της αναδύομενης ιδιότητας αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο η μακροσκοπική συμπεριφορά ενός συστήματος προκύπτει από τη μικροσκοπική συμπεριφορά των στοιχείων του, χωρίς ωστόσο να μπορεί να προβλεφθεί.

Ανθρώπινο μικροβίωμα: σύστημα μέσα σε σύστημα

Μικροβίωμα: πολύπλοκο ανοιχτό σύστημα μέσα σε πολύπλοκα ανοιχτά συστήματα

Ο Ιπποκράτης ήδη από την αρχαιότητα είχε τονίσει ότι η «κακή πέψη είναι η ρίζα όλων των δεινών», ενώ ιστορικά η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της υγείας προτάθηκε το 1907 από τον Metchnikoff, ο οποίος υπέθεσε ότι η αντικατάσταση των «σηπτικών» βακτηρίων του εντέρου από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ θα μπορούσε να συμβάλει στη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, καθώς και στην παράταση του χρόνου της ζωής. Τα μικρόβια των μικροχλωρίδων αποικίζουν σχεδόν κάθε επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος η οποία εκτίθεται στο εξωτερικό περιβάλλον, όπως το δέρμα, η ουρογεννητική οδός, οι αναπνευστικοί ιστοί και η γαστρεντερική οδός (Sekirov et al 2010; Μεντής 2013).

Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικίζουν τον άνθρωπο έχουν ονομαστεί συλλογικά «ανθρώπινο μικροβίωμα» ή «ανθρώπινη μικροχλωρίδα». Την εποχή που οι επιστήμονες γνώριζαν ελάχιστα για τα βακτήρια, τα κατηγοριοποιούσαν στα φυτά. Αυτό εξηγεί και τον όρο εντερική χλωρίδα, που δεν είναι επιστημονικά ακριβής, είναι όμως κατάλληλα περιγραφικός. Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι ένα πολύπλοκο οικοσύστημα, το οποίο εκτιμάται ότι αποτελείται από περίπου 10^{13} - 10^{14} βακτηριακά κύτταρα, που είναι 10 φορές περισσότερα από το συνολικό αριθμό των κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα (Sender et al 2016). Περίπου 400-500 διαφορετικά γένη μικροβίων συνιστούν την εντερική χλωρίδα του ανθρώπινου μικροβιώματος. Τα γονίδια του μικροβιώματός μας είναι 100 περισσότερα του δικού μας γονιδιώματος.

Το συνολικό βάρος του εντερικού μικροβιώματος είναι 1-2 kg, όμοιο με το βάρος του εγκεφάλου μας (Stilling et al 2014). Η στοματική κοιλότητα περιέχει υψηλό αριθμό βακτηρίων (10¹²). Ο στόμαχος φέρει περίπου 10³-10⁶ και ο τελικός ειλεός 10⁸-10⁹ βακτήρια (ανά γραμμάριο ιστού ή κοπράνων). Ωστόσο, ο μεγαλύτερος αριθμός των βακτηριακών κυττάρων έχει βρεθεί στο παχύ έντερο (10¹² βακτήρια ανά γραμμάριο εντερικού ιστού). Υπολογίζεται ότι περίπου $3,9 \times 10^{13}$ βακτήρια αποικίζουν το παχύ έντερο ενός τυπικού ανθρώπου και περίπου $0,9 \times 10^{11}$ ανιχνεύονται ανά g κοπράνων (Sender et al 2016). Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος καθορίζεται κυρίως από διαιτητικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι το κάθε άτομο διαθέτει σταθερά

στελέχη βακτηρίων, αν και η σύνθεση μπορεί να μεταβάλλεται. Σε μελέτη διαδοχικών δειγμάτων κοπράνων από 207 άτομα διαπιστώθηκε ότι, παρά τις αλλαγές στη συνολική σύνθεση των κοπράνων σε διάφορες χρονικές στιγμές, τα άτομα διατηρούσαν συγκεκριμένα στελέχη. Επομένως, φαίνεται ότι στην εντερική χλωρίδα κάθε ατόμου υπάρχουν στελέχη βακτηρίων που χαρακτηρίζουν το μικροβίωμά του και τα οποία δεν αντικαθίστανται εύκολα (Schloissnig et al 2013). Αυτό οδηγεί τη σκέψη στη μελλοντική ανάγκη εξατομίκευσης θεραπευτικής προσέγγισης μέσω διαιτητικής ή φαρμακευτικής μεταβολής της μικροχλωρίδας.

Ο ρόλος που διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου στην ομοίωση του οργανισμού είναι τεράστιος. Έχουν αποδοθεί πολλαπλές λειτουργίες στη μικροβιακή χλωρίδα, οι σημαντικότερες από τις οποίες είναι η διάσπαση άπεπτων τροφών για λογαριασμό μας, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας και την επακόλουθη απορρόφηση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (βουτυρικό, οξικό, προπιονικό). Επίσης, συμμετέχει στη σύνθεση βιταμινών (βιταμίνη K, B₁₂, φυλλικό οξύ) καθώς και στο μεταβολισμό χολικών οξέων, στερολών και ξενοβιοτικών, ενώ συνιστά και ένα είδος φυσικού εντερικού φραγμού, προστατεύοντας από την εισβολή ξένων παθογόνων. Παράλληλα, η μικροχλωρίδα του εντέρου διεγείρει την αναγέννηση του επιθηλίου, ασκεί τροφική επίδραση στη στιβάδα του βλεννογόνου και εμποδίζει την ανάπτυξη παθολογικού μικροβιακού πληθυσμού. Η διάσπαση τοξινών και φαρμακευτικών ουσιών, η εκπαίδευση του ανοσοποιητικού μας συστήματος και η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων είναι μέρος των λειτουργιών της εντερικής μικροχλωρίδας. Επίσης, η εντερική μικροχλωρίδα με το μικροβίωμά της παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος: το 80% του ανοσοποιητικού συστήματος ευρίσκεται στο έντερο. Εκεί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού εκπαιδεύονται στο να αντιμετωπίζουν ξένα σώματα στο «πρόσωπο» των βακτηρίων της εντερικής μικροχλωρίδας, ώστε να είναι προετοιμασμένα για τη στιγμή που θα συναντήσουν τον πραγματικό εισβολέα. Όταν αργότερα, σε κάποιο άλλο σημείο του σώματος, ένα ανοσοποιητικό κύτταρο συναντήσει κάποιο βακτήριο θα είναι κάπως εξοικειωμένο και θα μπορεί να το αντιμετωπίσει πολύ πιο άμεσα. Το ανοσοποιητικό σύστημα στο έντερο οφείλει να είναι εξαιρετικά προσεκτικό και να καταπνίγει τα αμυντικά του ένστικτα, επιτρέποντας στα πολλά βακτήρια που βρίσκονται εκεί να ζουν ειρηνικά. Ταυτόχρονα οφείλει όμως, να εντοπίζει τα επικίνδυνα στοιχεία ανάμεσα στο πλήθος και να τα ξεριζώνει. Το εντερικό μικροβίωμα ενισχύει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος τόσο σε επίπεδο φυσικής (λεμφικός ιστός σχετιζόμενος με το έντερο – gut-associated lymphoid tissue, GALT – όσο και σε επίπεδο επίκτητης ανοσίας (Guarner & Malagelada 2003). Η εντερική χλωρίδα χρειάζεται για την εκπαίδευση τόσο της τοπικής ανοσίας του βλεννογόνου όσο και της συστηματικής. Για τούτο και η εντερική μικροχλωρίδα έχει χαρακτηριστεί ως «υπεροργανισμός» ή το «εκτεταμένο γονιδίωμά» μας (Dumas 2011). Πολλοί μάλιστα υποστηρίζουν ότι το μικροβίωμα θα έπρεπε να θεωρείται ξεχωριστό όργανο στο σώμα μας (O'Hara & Shanahan 2006).

Οι σύγχρονες απόψεις για το ανθρώπινο μικροβίωμα προέρχονται κυρίως από δύο μεγάλα ερευνητικά προγράμματα που άρχισαν το 2007: το πρόγραμμα διερεύνησης του ανθρώπινου μικροβιώματος (Human Microbiome Project), που χρηματοδοτήθηκε από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ και ανάλογα που χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση, το οποίο εστιάζει στην εντερική

μικροχλωρίδα. Αμφότερα τα προγράμματα είχαν ως σκοπό τη συσχέτιση των ποικιλιών στο ανθρώπινο μικροβίωμα με διαφορές στη μεταβολική λειτουργία και τις παθήσεις διαφόρων ατόμων, καθώς και την ανάδειξη των προοπτικών βελτίωσης της ανθρώπινης υγείας, μέσω της παρακολούθησης ή της τροποποίησης του ανθρώπινου μικροβιώματος.

Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του ξενιστή είναι συμβιωτική, κατά την οποία τόσο ο ξενιστής όσο και οι μικροοργανισμοί έχουν κοινή ωφέλεια. Από την πλευρά του ο ξενιστής προσφέρει τόπο ανάπτυξης και διατροφής στα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια, τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τη λειτουργία του ξενιστή, αφ' ενός επάγοντας αντίσταση στις λοιμώξεις, και αφ' ετέρου διευκολύνοντας την απορρόφηση των τροφών που έχουν υποστεί πέψη (Ubeda & Pamer 2012).

Συνοπτικά, το μικροβίωμα του ανθρώπου είναι ένα πολύπλοκο ανοιχτό σύστημα μέσα σε πολύπλοκα ανοιχτά συστήματα (μικροβίωμα-άνθρωπος-εξωτερικό περιβάλλο/διατροφή).

Μικροβίωμα: δυναμικός πληθυσμός με υψηλή μεταβλητότητα και ειδικότητα

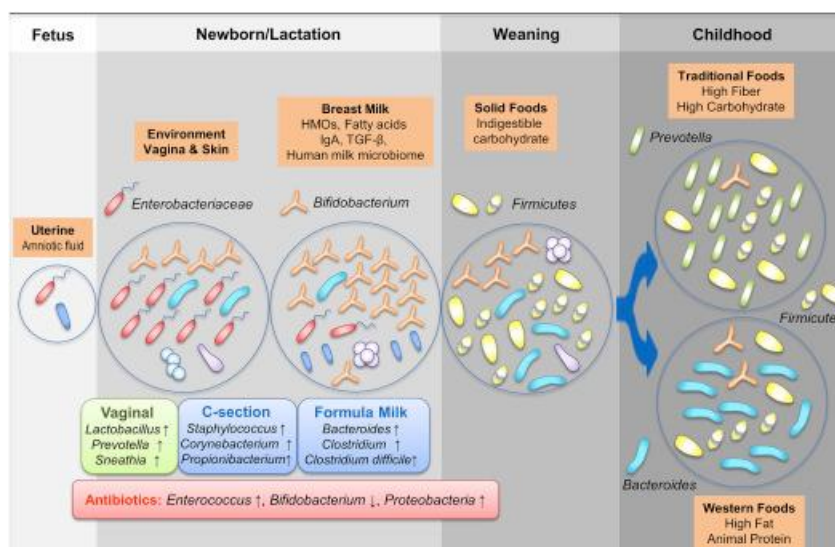
Η εντερική μικροχλωρίδα μεταβάλλεται στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης του ανθρώπου. Η σύνθεσή του ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, (Tanaka & Nakayama 2017) τον τρόπο γέννησης, τις διαιτητικές συνήθειες, τις νόσους του κάθε ατόμου, το γεωγραφικό μήκος και πλάτος που ζει, τα αντιβιοτικά, ο μητρικός θηλασμός και πολλά ακόμα (Lozupone et al 2012). Οι διαφορές στη μικροβιακή χλωρίδα και το μικροβίωμα πιθανώς εξηγούν τις διαφορές που παρουσιάζουν τα άτομα στις διάφορες μεταβολικές εντερικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολισμών των φαρμάκων και των τροφών (Clayton et al 2009). Για παράδειγμα έχει βρεθεί ότι πολλά από οφέλη της σόγιας προκύπτουν από την επίδραση σε αυτήν μεταβολικών παραγόντων των βακτηρίων της μικροβιακής χλωρίδας (Jackson et al 2011). Έτσι, μόνο το 25-30% του ενήλικου πληθυσμού που καταναλώνει σόγια στις δυτικές κοινωνίες ωφελείται, σε σύγκριση με το 50-60% αυτού σε χώρες όπως η Ιαπωνία, η Κορέα και Κίνα (Setchell & Clerici 2010). Αυτή η διαφορά οφείλεται στη διαφορά της σύνθεσης της μικροβιακής χλωρίδας μεταξύ αυτών των πληθυσμών και κατά συνέπεια η γενίκευση τέτοιων διατροφικών συνηθειών στις δυτικές κοινωνίες μπορεί να μη σχετίζεται με τα αντίστοιχα οφέλη που παρατηρούνται στις ασιατικές. Από την άλλη, κατά τη λήψη του πολύ γνωστού φαρμάκου ακεταμινοφαίνη, η μικροβιακή χλωρίδα είναι υπεύθυνη για το φάρμακο μετά τη λήψη του θα μεταβολιστεί προς θειϊκή ή προς γλυκουρονική ακεταμινοφαίνη, τροποποιώντας ανάλογα την αποτελεσματικότητα αλλά και την τοξικότητά της (Clayton et al 2009). Επίσης, η δυναμικότητα της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας και του μικροβιώματος φαίνεται και από το γεγονός ότι αλλαγή στις διαιτητικές συνήθειες, αλλάζει τη σύνθεσή του: πειραματόζωα παρουσίασαν αλλαγή στις μικροβιακές κοινότητες που φιλοξενούσαν στον οργανισμό τους όταν η δίαιτά τους τροποποιήθηκε από χαμηλή σε λιπαρά σε «δυτικού τύπου» διατροφή με υψηλά λιπαρά και υδατάνθρακες (Turnbaugh et al 2008).

Πρόσφατες μελέτες έχουν καταρρίψει το δόγμα ότι η εμβρυομητρική μονάδα είναι στείρα και ότι το νεογνό γεννιέται στείρο μικροβίων. Ο πλακούντας φέρει ένα

μοναδικό μικροβίωμα (Aagaard et al 2014). Η ανάλυση της πρώτης κένωσης μηκωνίου έδειξε την παρουσία μικροοργανισμών (Ardissonne et al 2014). Το ίδιο έδειξε και η πρώτη ανάλυση τραχειακών εκκρίσεων μετά από διασωλήνωση στη γέννηση (Lohmann et al 2014).

Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι οι μικροχλωρίδες των ενηλίκων μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων ήταν εξ' ίσου όμοιες με εκείνες των υπόλοιπων αδερφών τους, υπογραμμίζοντας έτσι το γεγονός ότι ο αποικισμός της μικροχλωρίδας από την κοινή μητέρα τους ήταν πιο καθοριστικός παράγοντας για τη διαμόρφωση του μικροβιώματος των ενηλίκων από ότι το γενετικό τους υπόβαθρο.

Μετά τον πρώτο χρόνο ζωής το εντερικό μικροβίωμα των παιδιών αρχίζει να μοιάζει με εκείνο του νεαρού ενήλικα και τότε είναι η περίοδος κατά την οποία το μικροβίωμα ασκεί τη μεγαλύτερη δράση πάνω στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού. Η πλήρης σύνθεση των κυριότερων βακτηριακών πληθυσμών, πάντως, δεν σταθεροποιείται μέχρι τουλάχιστον τα δύομισι πρώτα χρόνια ζωής. Το μητρικό γάλα, όπως είναι φυσικό, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας, όσο και στην προστασία του νεογνού από παθογόνα βακτήρια. Ο μαζικός αδένας αποικίζεται από ανοσολογικά κύτταρα από το έντερο μέσω του «έντερο-μαζικού άξονα» (“entero-mammary axis”), με αποτέλεσμα οι εκκρίσεις από το μαστό να περιέχουν IgA αντισώματα. Είναι γνωστό, επίσης, ότι το μητρικό γάλα περιέχει, εκτός των αντισωμάτων, και άλλους παράγοντες, όπως η καζεΐνη, που διασπώμενη παράγει γλυκομακροπεπτίδια και λακτοφερίνη, που προστατεύουν το μη πλήρως αναπτυγμένο έντερο του θηλάζοντος παιδιού από λοιμώδεις παράγοντες. Η μικροχλωρίδα του μητρικού γάλακτος διαφέρει στο πύαρ (το γάλα που παράγεται μετά τον τοκετό) και στο πιο ώριμο γάλα: στο πύαρ ανευρίσκονται συχνότερα σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και γαλακτοβάκιλοι (πιθανώς από το δέρμα του μαστού), ενώ στο ώριμο γάλα (1^{ος}-6^{ος} μήνας μετά τον τοκετό) ανευρίσκονται βακτήρια που απαντούν στη στοματική κοιλότητα του βρέφους (Cabrera.Rubio et al 2012).



Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life
Tanaka & Nakayama 2017

Επίσης, η εντερική μικροχλωρίδα των εγκύων γυναικών αλλάζει, ανάλογα με την ηλικία κύησης: στο πρώτο τρίμηνο η χλωρίδα είναι συγκρίσιμη με των υγιών μαρτύρων. Στην πορεία, όμως, της εγκυμοσύνης μεταβάλλεται, τόσο ως προς τη σύνθεση όσο και ως προς τη δομή, με αποτέλεσμα στο τρίτο τρίμηνο να παρατηρείται μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ των εγκύων γυναικών. Πάντως, στο τρίτο τρίμηνο παρατηρείται εμπλουτισμός με Proteobacteria και Actinobacteria, ενώ το Faecalibacterium, μικρόβιο που παράγει βουτυρικό οξύ με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, βρίσκεται κατά μέσο όρο σε μικρότερους αριθμούς στο τρίτο τρίμηνο, σε σχέση με την αρχή της κύησης (Koren et al 2012).

Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας στους ηλικιωμένους ανθρώπους (>65 ετών) είναι εξαιρετικά ποικίλη μεταξύ των ατόμων και διαφέρει από εκείνη των νεότερων. Σε αυτό συμβάλουν πολλοί παράγοντες, όπως η επιδείνωση της λειτουργίας των οδόντων, των σιελογόνων αδένων, της πέψης, του χρόνου διέλευσης των τροφών στο έντερο, η φλεγμονή αλλά κυρίως οι διαιτητικές συνήθειες (Claesson et al 2012). Η ανάλυση του προφίλ της μικροχλωρίδας με τις κατάλληλες διαιτητικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να συμβάλουν στο να συνοδεύεται το γήρας από λιγότερα νοσήματα.

Τέλος, η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος διαφέρει μεταξύ φυσιολογικών ατόμων που κατοικούν σε αναπτυσσόμενες ή αναπτυγμένες χώρες. Το μικροβιακό εντερικό φάσμα των νεογέννητων στις αναπτυγμένες χώρες είναι λιγότερο ευρύ σε σχέση με εκείνο των αντίστοιχων νεογνών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Πιθανώς αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο τοκετός των παιδιών στις αναπτυγμένες χώρες λαμβάνει χώρα στα νοσηλευτικά ιδρύματα με τη διαφύλαξη των μέτρων υγιεινής (Alderbreth & Wold 2009). Επίσης, οι διαιτητικές διαφορές είναι προφανώς ο λόγος που το εντερικό μικροβίωμα ευρωπαϊκού παιδιατρικού πληθυσμού (που καταναλώνει δυτικού τύπου δίαιτα πλούσια σε ζωική πρωτεΐνη και λίπος) διέφερε από εκείνο παιδιών της Αφρικής (που καταναλώνει δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε πρωτεΐνες) (De Filippo et al 2010).

Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι η κατανόηση της μεταβλητότητας της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και του αντίστοιχου μικροβιώματος στον ανθρώπινο πληθυσμό είναι ένα αναδυόμενο ερευνητικό πεδίο, ως μέρος της προσωποποιημένης ιατρικής (για παράδειγμα να δίδεται η ακεταμινοφαΐνη σε εκείνους τους ασθενείς που δεν κινδυνεύουν από την ηπατοτοξικότητά της) (Lozupone et al 2012).

Μείωση της ποικιλίας του μικροβιώματος & νοσηρότητα

Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά είναι πολύ χρήσιμα όταν κάτι τέτοιο χρειάζεται (όπως στην εξολόθρευση επικίνδυνων παθογόνων). Όμως τα αντιβιοτικά καταστρέφουν όχι μόνο τα παθογόνα αλλά και τα μη παθογόνα βακτήρια. Τα αντιβιοτικά είναι το καλύτερο όπλο έναντι των επικίνδυνων βακτηρίων και το πιο επικίνδυνο όπλο έναντι των ωφέλιμων βακτηρίων. Τα αντιβιοτικά μεταβάλλουν σημαντικά την εντερική χλωρίδα, καθώς η ποικιλία των μικροβίων μειώνεται ιδιαίτερα και οι ικανότητες των βακτηρίων που μένουν μπορεί να αλλάξουν (αλλάζει η ποσότητα της χοληστερίνης που μπορεί να

απορροφήσουν-για αυτό έχει συσχετιστεί η κατάχρηση των αντιβιοτικών με την *παχυσαρκία*- αλλάζουν την ικανότητα παραγωγής βιταμινών και το είδος των τροφών που δύναται ο οργανισμός να πέψει).

Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα αντιβιοτικά επηρεάζουν τη σύσταση του μικροβιώματος. Για παράδειγμα, τόσο κατά τη διάρκεια χορήγησης όσο και 5 ημέρες μετά από τη διακοπή σιπροφλοξασίνης σε 3 ασθενείς, παρατηρήθηκε μείωση της ποικιλομορφίας, του πληθυσμού και της σχετικής ποσότητας των στελεχών της εντερικής χλωρίδας των κοπράνων (Dethlefsen et al 2008). Σε πειραματόζωα, μετά από χρήση αντιβιοτικών σχεδόν το 88% από τους περίπου 2000 ανιχνεύσιμους μεταβολίτες που βρίσκονται στα κοπρανώδη υλικά εμφάνισαν ποσοτική μεταβολή (Antunes et al 2011). Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι επτάημερο σχήμα χορήγησης κλινδαμυκίνης όχι μόνο μείωσε την ποικιλότητα του γένους των *Bacteroides* στα κόπρανα και οδήγησε σε αύξηση της αντοχής στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό, αλλά και ότι ο πληθυσμός των *Bacteroides* δεν επέστρεψε στην αρχική του σύνθεση ακόμη και ύστερα από δύο χρόνια διακοπής της χορήγησης της κλινδαμυκίνης (Jernberg et al 2007).

Η μείωση της ποικιλομορφίας και η αλλαγή της σύνθεσης της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας που επέρχεται από τη χορήγηση των αντιβιοτικών, οδηγεί στην επικράτηση βακτηρίων που αντιστέκονται στα αντιβιοτικά και τελικά επιβιώνουν, γιατί τα αντιβιοτικά σπάνια σκοτώνουν όλα τα βακτήρια. Εξολοθρεύουν συγκεκριμένες κοινότητες ανάλογα με τις τοξίνες που χρησιμοποιούν. Πάντοτε υπάρχουν βακτήρια που επιβιώνουν και καταλήγουν έμπειροι μαχητές. Σε περιπτώσεις σοβαρής ασθένειας οι πολεμιστές αυτοί μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα. Όσο μεγαλύτερες αντιστάσεις έχουν αναπτύξει τα βακτήρια, τόσο δυσκολότερα μπορούμε να τα ελέγξουμε με τα αντιβιοτικά. Αυτά τα βλαβερά βακτήρια παραμένουν στο έντερο μέχρι και δύο χρόνια μετά τη λήψη των αντιβιοτικών και είναι υπεύθυνα για την *αντίσταση στα φάρμακα*, το κύριο πρόβλημα που προκύπτει από την αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών. Κάθε χρόνο χιλιάδες άνθρωποι πεθαίνουν εξαιτίας λοιμώξεων από βακτήρια με αντιστάσεις που δεν μπορεί να αντιμετωπίσει κανένα φάρμακο. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ευάλωτο, π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση, ή όταν τα αντιστασιακά βακτήρια βγαίνουν εκτός ελέγχου μετά από μακρά χρήση αντιβιοτικών, ο ασθενής κινδυνεύει πραγματικά. Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει υπενθύμιση ότι οι πολύ συχνά οι αντιστάσεις αντιστοιχούν στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούν οι μεγάλες μονάδες εκτροφής ζώων. Τα ζώα λαμβάνουν πολλές δόσεις αντιβιοτικών προκειμένου να μην πεθαίνουν από λοιμώξεις σε συνωστισμένα και κακής υγιεινής μονάδες εκτροφής. Μόλις το 2006 η Ευρωπαϊκή Ένωση απαγόρευσε τη χρήση αντιβιοτικών ως ενισχυτικών απόδοσης στις ζωϊκές τροφές.

Η απομάκρυνση των προστατευτικών συμβιωτικών βακτηρίων εξαιτίας των αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη από *Clostridium Difficile*, μια σοβαρή εντερική λοίμωξη που απαιτεί την εκ νέου χορήγηση ισχυρών αντιβιοτικών (μετρονιδαζόλη, βανκομυκίνη) ή ακόμη και μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας (Anderson et al 2012).

Γήρανση

Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλαγές στο μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου και μάλιστα ελάττωση της ποικιλομορφίας του (Claesson et al 2012). Από την άλλη, είναι γνωστά τα νοσήματα και η εκφύλιση γενικότερα που συνοδεύουν τη γήρανση.

Παθήσεις του εντέρου

Φαίνεται ότι στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου υπάρχει μειωμένη ποικιλομορφία στη μικροχλωρίδα του εντερικού αυλού με μείωση των στελεχών του φύλου Firmicutes, όπως τα bifidobacteria, οι γαλακτοβάκλιοι και το Faecalibacterium prausnitzii, και αφ' ετέρου αύξηση των μικροβίων που είναι προσκολλημένα στη βλέννη (Dicksved et al 2008; Frank et al 2007).

Αλλεργίες

Η μειωμένη ποικιλότητα της εντερικής χλωρίδας και του μικροβιώματος σχετίζονται με ανάπτυξη ανοσιακής ανοχής και αυξάνουν επομένως την επίπτωση της αλλεργικής υπερευαισθησίας (Noverr & Huffnagle 2005). Η μειωμένη ποικιλότητα της εντερικής μικροβιοχλωρίδας κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής σχετίζεται με την εμφάνιση άσθματος στην ηλικία των 7 ετών (Abrahamsson et al 2014), αλλά και με το ατοπικό έκζεμα (Abrahamsson et al 2012). Η μείωση των Bifidobacteroides είναι εκείνα που σχετίζονται περισσότερο με την αλλεργία (π.χ. ατοπία και άσθμα στα παιδιά) (Lynch 2016).

Σύμφωνα με επιδημιολογικές παρατηρήσεις, στις αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρείται μικρότερη επίπτωση σε αλλεργικά νοσήματα, όπως το άσθμα, σε σχέση με τις αναπτυγμένες. Για την ερμηνεία των εν λόγω παρατηρήσεων αναπτύχθηκε η «υπόθεση υγιεινής», σύμφωνα με την οποία η μη έκθεση σε παθογόνα βακτήρια ή προϊόντα μη παθογόνων βακτηρίων κατά την παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε ασθματικό φαινότυπο λόγω επίδρασης στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχουν μεγαλύτερες οικογένειες, στο ότι μεγάλο τμήμα του πληθυσμού διαμένει σε αγροτικές περιοχές με λιγότερο καλές συνθήκες υγιεινής και στο ότι παράλληλα παρατηρείται μικρότερη χρήση αντιβιοτικών και μεγάλος επιπολασμός σε έλμινθες (Ferreira & Veldhoen 2012).

Το 2005, ως προέκταση της «υπόθεσης υγιεινής», διατυπώθηκε η «υπόθεση της μικροχλωρίδας», στην οποία προτείνεται ότι αλλαγές στη διαίτα, καθώς και η χρήση αντιβιοτικών στις αναπτυγμένες κοινωνίες, οδηγούν σε λιγότερο αναπτυγμένη εντερική μικροχλωρίδα. Αυτό το «ανώριμο» μικροβίωμα, όπως αποκαλέστηκε, καθυστερεί την κατάλληλη ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος, διαταράσσοντας την ορθή αλληλουχία εκείνων των γεγονότων που προωθούν την ανάπτυξη της ανοσιακής ανοχής και, συνεπώς, αυξάνοντας την επίπτωση της αλλεργικής υπερευαισθησίας (Noverr & Huffnagle 2005).

Συμπερασματικά, η φλεγμονή από αλλεργία σχετίζεται με μείωση ειδικών μικροβιακών γενεών. Έλλειψη του μικροβιακού ανταγωνισμού στον εντερικό αυλό οδηγεί σε επικράτηση αποικισμού με *Clostridium difficile*, μείωση της ειδικής και μη ανοσολογικής απάντησης σε μικροοργανισμούς, καθιστώντας τον οργανισμό ευπαθέστερο σε λοιμώξεις.

Παχυσαρκία/Μεταβολικό σύνδρομο

Η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν πολύπλοκη αιτιολογία, που περιλαμβάνει γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνδέεται με μονοπάτια αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού με το ανοσοποιητικό σύστημα. Σημαντικές μελέτες για τη συσχέτιση της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας και της παχυσαρκίας έχουν αποκαλύψει εκσεσημασμένες αλλαγές στη σύνθεση αλλά και στη λειτουργία της εντερικής χλωρίδας, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε παχύσαρκους ασθενείς (Hullar & Lampe 20120).

Ειδικότερα, παχύσαρκα άτομα έχουν μικρότερη ποικιλία στην εντερική μικροχλωρίδα συγκριτικά με τα λεπτά άτομα (Ley et al 2006; Turnbaugh et al 2008; Turnbaugh et al 2006). Σε πειραματικό μοντέλο φάνηκε ότι τα παχύσαρκα ποντίκια επικρατούσε το μικροβιακό φύλο Firmicutes (έναντι του μικροβιακού φύλου Bacteroides στα αδύνατα) και πιθανολογήθηκε ότι τα βακτήρια του φύλου Firmicutes μεταβολίζουν πιο αποτελεσματικά τις ενεργειακές πηγές και έτσι προάγουν την αποτελεσματική απορρόφηση θερμίδων, με αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους. Έτσι πολλοί ερευνητές μιλούν για το «μικροβίωμα της παχυσαρκίας». Μελέτες έδειξαν, επίσης, ότι ο αποικισμός επιμύων ελεύθερων μικροβίων με μικροβίωμα από παχύσαρκους επίμυες είχε ως αποτέλεσμα οι επίμυες να πάρουν βάρους χωρίς να μεταβληθεί το διαιτολόγιό τους (Hullar & Lampe 2012).

Κατά παρόμοιο τρόπο, η τροποποίηση του μικροβιώματος στους παχύσαρκους έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (Vrieze et al 2012; Carvalho & Saad 2013).

Προβιοτικά/Πρεβιοτικά: η προσπάθεια της ιατρικής να αυξήσει την ποικιλία του συστήματος

Η ποικιλότητα της ανθρώπινης μικροβιοχλωρίδας και το αντίστοιχο μικροβίωμα έχουν μειωθεί στη διάρκεια της ανθρώπινης εξέλιξης (Moeller et al 2014; Blaser & Falkow 2009; Gillings et al 2015). Οι κάτοικοι των ΗΠΑ θεωρείται ότι έχουν ακόμη μικρότερη ποικιλότητα στη μικροβιακή μικροβιοχλωρίδα, γεγονός που αποδίδεται στη «δυτικού τύπου» διατροφή που ακολουθούν (Yatsunenکو et al 2012; Moeller et al 2014). Βεβαίως, τα αντιβιοτικά, οι συνθήκες υγιεινής, η καισαρική τομή και η βρεφική φόρμουλα (αντί του μητρικού γάλακτος) εντάσσονται στα αίτια αυτού του φαινομένου (Gillings et al 2015).

Τα προβιοτικά ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί, οι οποίοι χορηγούμενοι σε επαρκή ποσότητα έχουν ωφέλιμη επίδραση στον ξενιστή» (Gueimonde & Collado 2012).

Τα πρεβιοτικά είναι ακατέργαστες τροφές ικανές να καταναλωθούν μόνο από τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου και έτσι τα τελευταία να ενισχυθούν έναντι των βλαβερών βακτηρίων που υπάρχουν τριγύρω (πράσο, σπαράγγια, κρεμμύδι, σκόρδο, αγκινάρα, αντίδια κ.ά. είναι μερικές από τις τροφές που αποτελούν πρεβιοτικά). Στη φαρμακευτική μορφή πρεβιοτικά είναι η ινουλίνη που προέρχεται από τα αντίδια και τα GOS (γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες) που απομονώνονται στο γάλα.

Πληθαίνουν οι μελέτες που παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγηση προβιοτικών/πρεβιοτικών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις για τον εμπλουτισμό της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας. Η σύγχρονη πρόοδος της γενετικής έχει αναδείξει τα γονίδια τα οποία επιτρέπουν σε στελέχη *Lactobacillus* ή

Bifidobacterium που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά να προσαρμόζονται στο εντερικό περιβάλλον, να προσκολλώνται στο βλεννογόνο και να αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα. Επομένως, σήμερα υπάρχει η δυνατότητα screening ιδιοτήτων προτεινόμενων προβιοτικών στελεχών και επιλογής των πλέον κατάλληλων για περαιτέρω μελέτη (Gueimonde & Collando 2012). Δεδομένου μάλιστα ότι κάθε άτομο έχει ξεχωριστή χλωρίδα, δεν αποκλείεται στο μέλλον να επιλέγονται προβιοτικά σχεδιασμένα για κάθε άτομο, ανοίγοντας μια ακόμη προοπτική για την εφαρμογή εξατομικευμένης ιατρικής (Barzegari & Saei 2012). Συνολικά, οι νεότερες γνώσεις θα βελτιώσουν την επιλογή στελεχών για να δοκιμαστούν ως προς τις προβιοτικές ιδιότητές τους, θα βοηθήσουν στην ανάδειξη καθορισμένων στόχων θεραπείας, με μετρήσιμα αποτελέσματα, και θα δώσουν νέα ώθηση στον πολλά υποσχόμενο τομέα των προβιοτικών (Hemarajata & Versalovic 2013).

Εντερική μικροχλωρίδα και μικροβίωμα: ένας πληθυσμός με πολλές διασυνδέσεις

Άξονας εγκεφάλου-εντέρου (gut-brain axis)

Μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος υπάρχει αμφίδρομη σχέση (Erny et al 2015). Η σχέση αυτή έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο σε μοντέλα πειραματόζωων από τα οποία έχει αφαιρεθεί η εντερική χλωρίδα (Sudo et al 2004). Όπως ο εγκέφαλος, έτσι και το έντερο έχει ένα πολύπλοκο δίκτυο νευρών που το περιβάλλει. Πρόκειται για τα γλιαδικά κύτταρα (glial cells), τα οποία λειτουργούν ως ανοσολογικά κύτταρα του νευρικού συστήματος. Αυτά τα κύτταρα παίζουν ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του εγκεφάλου, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, και βοηθούν στην ανάπτυξη στρώματος βλέννης στο έντερο, που δρα ως φραγμός στα παθογόνα. Επίσης, η μικροβιακή μικροχλωρίδα συμβάλει στη δημιουργία μυελίνης που λειτουργεί ως μόνωση στον εγκέφαλο. Κατά συνέπεια, το εντερικό μικροβίωμα επιδρά άμεσα στη διαδικασία της συναπτογένεσης, στην ανάπτυξη του ντοπαμινεργικού συστήματος, στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (όπως η σεροτονίνη) και ενίοτε τροποποιεί τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (που προστατεύει τον εγκέφαλο από μικρόβια). Συγχρόνως, προϊόντα των μικροβίων του εντέρου (λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, λιποπολυσακχαρίτες) μπορεί να υπεισέλθουν στη λειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου.

Από την άλλη, το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αλλά και μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλεί μεταβολές σε μια σειρά από παραμέτρους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως η διαπερατότητα του εντέρου, η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και η εκκριτική δραστηριότητα. Οι μεταβολές αυτές, όπως είναι αναμενόμενο, τροποποιούν με τη σειρά τους τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου (Diaz Heijtz et al 2011; Diaz Heijtz 2016; Rhee et al 2009; Rogers et al 2016).

Με βάση τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά, ακόμη και τη διάθεση. Γίνεται αντιληπτό πώς τα αντιβιοτικά (μέσω της καταστροφής της εντερικής χλωρίδας) μπορεί ενίοτε να προκαλέσουν κατάθλιψη και άγχος ή πώς η διατροφή των πρώτων ημερών ζωής και γενικά ό,τι συμβαίνει τις πρώτες 100 ημέρες ζωής μπορεί να επηρεάσει το θυμικό και τη διάθεση του παιδιού σε όλη του τη ζωή (Sudo et al 2004; O'Mahoni 2015). Επίσης, αυξημένη παραγωγή μικροβιακών μεταβολιτών φθάνουν στον εγκέφαλο και

αναστέλλουν την παραγωγή μυελίνης. Η μείωση της μυελίνης σχετίζεται με άγχος, κατάθλιψη και μείωση της κοινωνικότητας.

Η διασύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με το νευρικό σύστημα φαίνεται έμμεσα και από τις παρατηρήσεις της θετικής συσχέτισης του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου με τον κίνδυνο για άνοια σε ηλικία >50 ετών (Chen et al 2016). Νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer (Bhattacharjee & Lukiw 2013) και η νόσος Parkinson (Mulak & Bonaz 2015) και άλλα νοσήματα, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (Jangi et al 2016) σχετίζονται με διαταραχές του εντερικού μικροβιώματος, ενώ, αντίστοιχα, η χρήση προβιοτικών που περιέχουν *Lactobacillus casei* (Barichella et al 2016) ή η μεταμόσχευση κοπράνων (Borody et al 2011) ενίοτε βελτιώνει τις παραμέτρους τέτοιων νόσων.

Επίσης, παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν ελαττωμένη ποικιλία στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και η βαρύτητα των γαστρεντερικών συμπτωμάτων σχετίζεται με τη βαρύτητα της αυτιστικής διαταραχής (Adams et al 2011). Πιθανός μηχανισμός με τον οποίο το μικροβίωμα συμμετέχει στην παθογένεση του αυτισμού είναι μέσω της επίδρασης που ασκεί στη διαδικασία συναπτογένεσης, αλλά και στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών (όπως είναι η σεροτονίνη) (Rogers et al 2016; Diaz Heijtz et al 2011). Επιπλέον, στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά όπου η χορήγηση προβιοτικών (*Bacteroides fragilis*) συνέβαλε στη βελτίωση της διάθεσης σε μοντέλα πειραματόζωων για τον αυτισμό (Hsiao et al 2013).

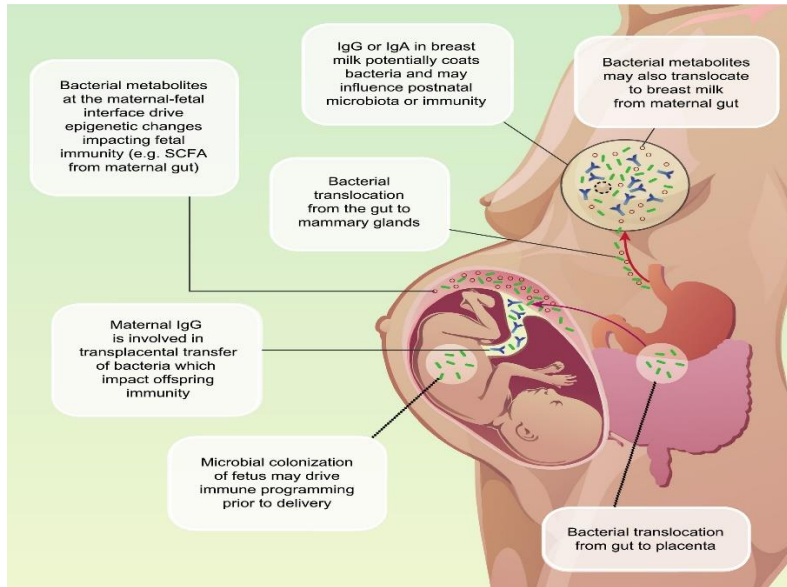
Όσον αφορά τα ψυχιατρικά νοσήματα, η σχιζοφρένεια και η κατάθλιψη έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στην εντερική χλωρίδα, δηλώνοντας ακόμη μία φορά τη διασύνδεση μεταξύ εντέρου και εγκεφάλου. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε πειραματόζωα με στείρο μικροβίωμα εντερικό σωλήνα έδειξαν ότι η απουσία εντερικής χλωρίδας σχετίζεται με συμπτώματα άγχους, προβλήματα κοινωνικοποίησης και διαταραχές συναισθήματος (Hoban et al 2016). Σε αυτή τη διασύνδεση συνηγορεί και έρευνα που δείχνει ότι ουσίες, όπως η φαινυκυκλιδίνη, που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματόζωα για την επαγωγή συμπτωμάτων σχιζοφρένειας, ασκούν την επίδρασή τους μέσω τροποποίησης του μικροβιώματος του εντέρου (Pyndt et al 2015). Σε κλινικό επίπεδο είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι άτομα που παρουσιάζουν σχιζοφρένεια σε μικρή σχετικά ηλικία είναι πιθανότερο να έχουν γεννηθεί με καισαρική τομή (η οποία είναι γνωστός παράγοντας τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος) (Fond et al 2017). Τέλος, η χορήγηση του *L. rhamnosus* έχει βρεθεί ότι τροποποιεί τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ και συμβάλει στην υποχώρηση των συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης (Magniola et al 2016).

Άξονας πνευμόνων-εντέρου (gut-lung axis)

Το έντερο, μέσω του μικροβιώματός του, επικοινωνεί με τους πνεύμονες συμμετέχοντας στην ανοσολογική απόκριση κατά τις διάφορες λοιμώξεις του αναπνευστικού (Marsland et al 2015; Enaud et al 2020), αλλά και σε άλλες παθήσεις, όπως η πνευμονική ίνωση (Takahashi et al 2018), επιβεβαιώνοντας μία ακόμη απομακρυσμένη διασύνδεση.

Άξονας μαστών-εντέρου

Το εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει νευρικές διασυνδέσεις με το μαστό και συνεπόμενα με το μητρικό γάλα, ώστε το νεογνό να εμπλουτίζει την εντερική του χλωρίδα με το μικροβίωμα της μητέρας και να λαμβάνει IgA ανοσοσφαιρίνη. Είναι ένας από τους τρόπους με τους οποίους το μικροβίωμα συνδέεται με την επόμενη γενεά, δηλαδή κληρονομείται (Nyangahu & Jaspan 2019).

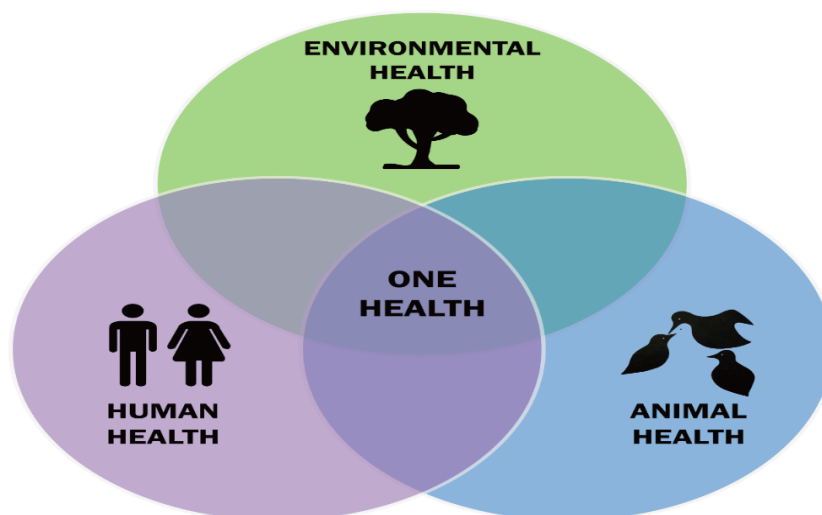


Nyangahu & Jaspan 2019

Ο άνθρωπος μέσα στο οικοσύστημα: σύστημα, υποσυστήματα & υπερσύστημα

Ενιαία Υγεία – One Health - Ιστορική αναδρομή

Ο πρώτος μου μίλησε για την επίδραση που μπορεί να έχει το περιβάλλον στην ανθρώπινη υγεία ήταν ο πατέρας της Ιατρικής, ο Ιπποκράτης, (460-370 π.Χ.) στο έργο του «Περί αέρων, υδάτων και τόπων». Σύμφωνα με το «One Health Initiative», η Ενιαία Υγεία αποτελεί παγκόσμια στρατηγική με σκοπό τη εξάπλωση της διεπιστημονικής συνεργασίας στους τομείς της υγείας των ανθρώπων και ζώων και του περιβάλλοντος, με σκοπό την επίτευξη της βέλτιστης υγείας για τους ανθρώπους και τα ζώα.



Ο όρος πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1947 από τον κτηνίατρο James Steele, ιδρυτή του τμήματος κτηνιατρικής δημόσιας υγείας στο CDC των ΗΠΑ, ο οποίος συνέδεσε

την ανθρώπινη υγεία και την υγεία των ζώων με τον όρο «One Health». Το 1964 ο κτηνίατρος Calvin Schwabe δημοσίευσε το άρθρο με τίτλο «One Medicine», προκειμένου να δηλώσει ότι οι περισσότερες κτηνιατρικές δραστηριότητες επιδρούν στην υγεία του ανθρώπου, είτε έμμεσα είτε άμεσα. Σήμερα ο όρος «Ενιαία Υγεία» επεκτείνεται, καλύπτοντας και τη μελέτη της επίδρασης του περιβάλλοντος στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων. Η «Ενιαία Υγεία» προάγει την άποψη ότι με τη συνεχώς αυξανόμενη αύξηση του ανθρώπινου πληθυσμού, που συνοδεύεται από κλιματική αλλαγή, την αύξηση της ρύπανσης και την εξάντληση των πόρων της γης, απαιτείται διεπιστημονική συνεργασία (κλάδων υγείας και άλλων) ώστε να εξασφαλιστεί η μελλοντική υγεία και ευημερία των ανθρώπων, ζώων και περιβάλλοντος.

Η έννοια της Ενιαίας Υγείας αρχικά βρήκε πρακτική εφαρμογή στην αντιμετώπιση της επιδημίας της γρίπης των πτηνών H5N1 που κινητοποίησε και συσπειρώσε τις κυβερνήσεις της Κίνας και των ΗΠΑ μαζί με παγκόσμιους φορείς υγείας που συνεργάστηκαν για την αντιμετώπιση της απειλής. Το 2008 με την εμφάνιση της παγκόσμιας επιδημίας από τον ιό H1N1, όρος αποκτά οντότητα και εντάσσεται στην πολιτική δημόσιας υγείας και η Ενιαία Υγεία θεσμοθετείται και εντάσσεται επισήμως στην πολιτική υγεία των περισσότερων χωρών του κόσμου (Ryu et al 2017; Haidong 2011).

Ζώα, άνθρωποι & ζωνόσοι

Τα βασικά προβλήματα των λοιμώξεων που θα πρέπει να προσεγγίζονται με τις αρχές της Ενιαίας Υγείας είναι οι ζωνόσοι και η αντοχή στα αντιβιοτικά. Οι ζωνόσοι, δηλαδή οι λοιμώξεις των ζώων που μπορούν να μεταδοθούν και στους ανθρώπους, αποτελούν περίπου το 75% των λοιμωδών νοσημάτων του ανθρώπου και τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αποτελέσει σοβαρά προβλήματα στη δημόσια υγεία με την εμφάνιση επιδημιών από αναδυόμενα παθογόνα ή από επανεμφάνιση παλαιών, που θεωρούσαμε ότι είχαν εκριζωθεί (Jones et al 2008).



Ζώα, άνθρωποι και περιβάλλον έχουν απωλέσει μια αρμονική σχέση. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της τελευταίας δεκαετίας είναι οι επιδημίες: από ιό του Δυτικού Νείλου, λύσσα, η νόσος των τρελών αγελάδων, η γρίπη των πτηνών, η γρίπη των χοίρων, ελονοσία Ebola, επιδημίες με τεράστια κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση που απείλησαν και απειλούν να καταστρέψουν ολόκληρους κλάδους στις εθνικές οικονομίες, δημιουργώντας συχνά φόβους πανδημίας (Euro Surveill 2015).

Αντοχή στα αντιβιοτικά και Ενιαία Υγεία

Τα ανησυχητικά επίπεδα αντοχής στα αντιβιοτικά είναι μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την υγεία και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τις αρχές της Ενιαίας Υγείας, μια και συνδέεται άμεσα με την υπερκατανάλωση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία (Marshall & Levy 2011; CDER/FDA 2012). Προκειμένου να κατανοηθεί η συσχέτιση της χρήσης αντιμικροβιακών στα ζώα με την ανάπτυξη αντοχής, θα πρέπει αρχικά να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί που επιτρέπουν τη μεταβίβαση γονιδίων ανθεκτικότητας από τα ζώα στους ανθρώπους. Η αντιμικροβιακή αντοχή αναπτύσσεται είτε μέσω μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούνται στο χρωμόσωμα ενός μικροβίου, είτε με την ανταλλαγή γενετικού υλικού μέσω πλασμιδίων, ώστε να αναπτύσσεται νέο γενετικό υλικό που περιέχει νέα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά (Holmes et al 2016).

Ο ρόλος των ζώων στη μετάδοση της μικροβιακής αντοχής – Σύστημα μέσα στο σύστημα

Σχεδόν όλες οι κατηγορίες των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους, με εξαίρεση τα αντιφυματικά φάρμακα, χρησιμοποιούνται και για τα ζώα. Δυστυχώς τα αντιβιοτικά στην κτηνοτροφία δε χρησιμοποιούνται μόνο στη θεραπεία των λοιμώξεων, αλλά και ως αυξητικοί παράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται σε υποθεραπευτικές δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνθήκες που όπως είναι γνωστό σχετίζονται με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Ανάμεσα στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι κεφαλοσπορίνες, οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες και η κολιστίνη.

Ισχυρές ενδείξεις για τη συσχέτιση της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα με την ανάπτυξη αντοχής έδωσαν αρχικά μελέτες παρατήρησης, όπου σε χώρες με υπερκατανάλωση αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στους ανθρώπους ήταν πολύ μεγαλύτερα (δείχνει το πώς ένα σύστημα επηρεάζει άλλο σύστημα). Οι αρχικές αυτές παρατηρήσεις σήμερα τεκμηριώνονται με μοριακές τεχνικές, όπου μικροοργανισμοί που φέρουν γονίδια αντοχής σε ζώα έχουν απομονωθεί και σε ανθρώπους (Van Puyvelde et al 2018; McEwen & Collignon 2018).

Συγκεκριμένα, η ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς που οφείλεται σε εκτεταμένου φάσματος βήτα-λακταμάσες (ESBLs) παράγεται στα ζώα και μεταφέρεται στους ανθρώπους με την τροφική αλυσίδα. Οι AmpC λακταμάσες, που αρχικά θεωρούνταν ότι ήταν χρωμοσωματικές, έχουν επίσης ταυτοποιηθεί σε πλασμίδια και φαίνεται ότι μεταφέρονται με οριζόντια μετάδοση μεταξύ πολλών ειδών εντεροβακτηριοειδών. Επιπλέον, τα γονίδια αντοχής στις κεφαλοσπορίνες μπορούν να προκαλέσουν αντοχή και σε άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών, όπως τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες και σουλφοναμίδες, με αποτέλεσμα να μειώνουν σημαντικά τις θεραπευτικές μας επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις (Kluytmans & Overvest 2013). Η

κολιστίνη είναι πολύτιμο αντιμικροβιακό που χρησιμοποιείται ως τελευταία επιλογή για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών λοιμώξεων, όπως η *Pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii*, η *Klebsiella Pneuoniae* και το *E. Coli*. Παρά το γεγονός ότι ο ΠΟΥ την έχει εντάξει στη λίστα των φαρμάκων περιορισμένης χρήσης (Reserved Antibiotics), σε αρκετές χώρες του κόσμου χρησιμοποιείται στα ζώα, όχι μόνο ως θεραπεία για διάρροια από Gram-αρνητικά βακτήρια, αλλά και ως αυξητικός παράγοντας σε υποθεραπευτικές δόσεις. Μέχρι πρόσφατα η κολιστίνη θεωρούνταν αντιμικροβιακό με υψηλό γενετικό φραγμό για ανάπτυξη αντοχής, λόγω του ότι η αντοχή οφείλονταν σε χρωμοσωμική μετάλλαξη και ήταν ουσιαστικά μη μεταφερόμενη. Πρόσφατα όμως (Liu et al 2015) εντοπίστηκε σε πουλερικά ένα πλασμίδιο που έφερε γονίδιο αντοχής στην κολιστίνη, το *mcr-1*. Ένα χρόνο αργότερα το πλασμίδιο αυτό εντοπίστηκε και σε ανθρώπους (στην Κίνα), ενώ και νέα γονίδια έχουν απομονωθεί.

Η κλασική ιατρική προσπαθεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής με την ευρεία χρήση εμβολίων (εμβόλια όπως έναντι του αιμοφίλου, του πνευμονιοκόκκου, του μηνιγγιτιδοκόκκου). Η ευρεία χρήση αυτών των εμβολίων συμβάλει στη μείωση της συχνότητας των αντίστοιχων λοιμώξεων και την συνεπόμενη χρήση αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα τη μείωση των ανθεκτικών στελεχών. Επίσης, τα οφέλη των εμβολίων στην καταπολέμηση της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής μπορούν να ενισχυθούν με την ανάπτυξη της πληθυσμιακής ανοσίας, που προστατεύει έμμεσα τα μη εμβολιασμένα άτομα. Τέλος, η επίδραση των εμβολίων στον αποικισμό του ρινοφάρυγγα μειώνει την πυκνότητα των μικροβιακών πληθυσμών και την πιθανότητα ανταλλαγής γενετικού υλικού που μεταφέρει γονίδια μικροβιακής αντοχής μεταξύ των μικροβίων που αποικίζουν το ρινοφάρυγγα (Klugman & Black 2018; Sigurdsson et al 2017; Gaviria-Agudelo et al 2017; Lipsitch & Siberb 2016).

Ολιστική θεώρηση της υγείας και της ασθένειας

Ορισμός της υγείας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States and entered into force on 7 April 1948):

«Η υγεία είναι μια κατάσταση σωματικής, διανοητικής ευεξίας και κοινωνικής λειτουργικότητας και όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας».

Η υγεία πλέον σήμερα ορίζεται με όρους συστημικής, καθώς αναγνωρίζεται ότι ο άνθρωπος αποτελεί μέρος ενός όλου (συστήματος), αλλά και δομική ή λειτουργική μονάδα του αποτελεί μέρος ενός μεγαλύτερου όλου και αλλαγές στις επιμέρους μονάδες οδηγούν σε μεταβολή όλου του συστήματος τελικά (Τούντας 2008).

Σύμφωνα με τον καθηγητή Γ. Βυθούλκα (Βυθούλκας 2000) η υγεία είναι μία κατάσταση που σχετίζεται με την ελευθερία (με την έννοια της αυτόβουλης και απεριόριστης δράσης σε όλα τα επίπεδα, της αφθονίας), ενώ η ασθένεια σχετίζεται με τον περιορισμό (με την έννοια της καταπίεσης, του εξαναγκασμού, της δέσμευσης, της

στέρησης, της παρεμπόδισης, της οριοθέτησης, της συγκράτησης και της μείωσης). Σύμφωνα με τους όρους της συστημικής που έχουν προηγουμένως αναφερθεί, όντως η ασθένεια θα μπορούσε να αντιστοιχεί στην παράμετρο του περιορισμού του συστήματος και η υγεία με την αυξημένη ποικιλία αυτού. Έτσι, ο Γ. Βυθούλκας δίνει τον ακόλουθο ορισμό για την υγεία:

«Υγεία είναι η ελευθερία από τον πόνο στο φυσικό σώμα, με κατάσταση την ευεξία, ελευθερία από το πάθος στο συναισθηματικό επίπεδο, που έχει ως αποτέλεσμα μια δυναμική κατάσταση γαλήνης και ηρεμίας, και ελευθερία από τον εγωισμό στο πνευματικό επίπεδο, που επιφέρει ως κατάσταση την καθαρότητα του νου και τελικά την πλήρη ένωση με την Αλήθεια».

Ειδικότερα, όσον αφορά τον ορισμό της υγείας στο φυσικό επίπεδο, είναι γεγονός ότι κάθε πόνος, δυσανεξία ή αδυναμία του φυσικού σώματος έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της ελευθερίας και μια αίσθηση δέσμευσης ή υποταγής στον πόνο ή τη δυσανεξία. Ο ασθενής αναγκαστικά εστιάζει την προσοχή του στον πόνο, αποκλείοντας οτιδήποτε άλλο και, φυσικά, χάνει τη γενική αίσθηση της ευρωστίας.

Όσον αφορά τον ορισμό της υγείας στο συναισθηματικό/ψυχικό επίπεδο, είναι φανερό ότι το υπερβολικό και δίχως όρια πάθος για οτιδήποτε υποδηλώνει ανισορροπία στο συναισθηματικό επίπεδο. Το πάθος, που για οποιαδήποτε αιτία, ακόμα και για την πιο σοβαρή, οδηγεί το άτομο στο σημείο να ενεργεί καταστροφικά σε βάρος άλλων, είναι σαφώς μια κατάσταση ασθένειας. Μια υγιής κατάσταση συναισθημάτων ποτέ δε φθάνει στο βαθμό να προκαλέσει την καταστροφή. Βεβαίως, ούτε η απάθεια –το αντίθετο του πάθους- δεν είναι επιθυμητή κατάσταση. Το επιθυμητό είναι μια κατάσταση ηρεμίας και γαλήνης, η οποία να χαρακτηρίζεται από δυναμισμό και δημιουργικότητα, μία κατάσταση αγάπης και θετικών συναισθημάτων και όχι από μίσος και αρνητικά συναισθήματα. Ο υγιής συναισθηματικά άνθρωπος βιώνει ολόκληρο το φάσμα των ανθρώπινων συγκινήσεων, χωρίς να υποδουλώνεται σε αυτές.

Τέλος, για τον ορισμό της υγείας στο διανοητικό/πνευματικό επίπεδο, είναι λογικό ότι η καθαρότητα στη σκέψη, η συνοχή και η δημιουργικότητα χαρακτηρίζουν τον υγιή διανοητικά και πνευματικά άνθρωπο. Αυτά τα στοιχεία της διανοητικής ισορροπίας είναι δυνατόν να επηρεαστούν πολύ δραστικά από τον εγωισμό, τη φιλαυτία και τον πόθο ιδιοκτησίας. Όσο πιο εγωιστικό και φίλαυτο είναι ένα άτομο, τόσο αυξάνουν οι πιθανότητες για την ενδεχόμενη πνευματική του αποδιοργάνωση. Ο εγωιστής άνθρωπος πληγώνεται πολύ εύκολα από γεγονότα που αντιβαίνουν τις επιθυμίες του. Έτσι όταν η εξουσία του, η γνώση του ή οι επιτεύξεις του προσβάλλονται ή τίθενται υπό αμφισβήτηση αντιδρά έντονα και σπασμωδικά, ενώ ένας ταπεινός άνθρωπος με αυτογνωσία θα αγνοήσει την άδικη κριτική σε παρόμοιες περιπτώσεις ή θα αντιδράσει με μετριοπάθεια (π.χ μπορεί να λάβει υπόψη του την όποια θετική πλευρά της κριτικής και, ανάλογα, θα διορθώσει τις πράξεις του). Ένα έντονο ερέθισμα μπορεί να αποδιοργανώσει ή και να καταστρέψει ένα εγωιστικό άτομο, ενώ το ίδιο ερέθισμα είναι δυνατόν να αφήσει σχεδόν ανεπηρέαστο ένα ταπεινό άτομο. Επιπλέον, είναι γεγονός ότι το άτομο που είναι απορροφημένο στο «εγώ» του δεν μπορεί να κρίνει αντικειμενικά ούτε να αναγνωρίσει εύκολα την αλήθεια. Νομίζει ότι κατέχει τη γνώση για τα πάντα και αυτό μπορεί να είναι καταστροφικό τόσο για το

ίδιο όσο και για το περιβάλλον του. Πάντως, αξίζει να αναφερθεί ότι η πλήρης υγεία στο διανοητικό/πνευματικό επίπεδο προϋποθέτει και συνειδητές προσπάθειες του ατόμου ως προς αυτήν την κατεύθυνση, κάτι που δεν παρατηρείται σε τόσο μεγάλο βαθμό στα άλλα δύο επίπεδα του ανθρώπινου όντος, το φυσικό και το συναισθηματικό.

Μονάδα μέτρησης του βαθμού υγείας του κάθε ατόμου σε κάθε χρονική στιγμή είναι ο βαθμός δημιουργικότητας που διέπει τη ζωή του ατόμου. Με τον όρο δημιουργικότητα εννοούμε όλες εκείνες τις πράξεις και λειτουργίες που οδηγούν ατομικά και κοινωνικά στο βασικό σκοπό της ζωής: τη διαρκή και χωρίς όρους ευτυχία. Η δημιουργικότητα θα πρέπει να κατανέμεται ισοδύναμα τόσο για το καλό του ατόμου όσο και για το καλό του συνόλου. Στο βαθμό που ένα άτομο περιορίζεται στην άσκηση της δημιουργικότητάς του, σε αυτό το βαθμό είναι άρρωστο. Έτσι, έχοντας πάντα υπόψη την ιδέα της δημιουργικότητας, μπορούμε να συμπεράνουμε το βαθμό της υγείας ενός ατόμου κάθε στιγμή.

Το συνεχές: μια ενοποιημένη θεωρία για τις ασθένειες (οξείες/χρόνιες)

Στη ζωή ενός ατόμου, από τη γέννηση έως το θάνατο, υπάρχει ένα «συνεχές» στις παθολογικές καταστάσεις που ένα άτομο μπορεί να αντιμετωπίσει (Vithoulkas & Carlino 2010). Ο οργανισμός, με βάση την ιεραρχία του ως προς τα δομικά και λειτουργικά του χαρακτηριστικά, προκαθορίζει τη διαδοχή των προσωπικών του ιατρικών συμβαμάτων. Για να ασθενήσει ένας οργανισμός απαιτείται ένας στρεσογόμος παράγοντας, αλλά επιπλέον, το ανοσοποιητικό σύστημα θα πρέπει να είναι σε εξασθενημένη κατάσταση και να έχει ευαισθητοποιημένη προδιάθεση προς τον εχθρικό παράγοντα. Κάθε οργανισμός έχει στάδια αντίστασης. Η αντίσταση αυτή του οργανισμού διατηρείται όσο η χρονική διάρκεια και η ένταση του ερεθίσματος δεν ξεπερνούν τον ουδό της.

Χρόνιες και οξείες ασθένειες στο ιατρικό ιστορικό ενός ατόμου συνιστούν μια άκαμπτη συσχετισμένη αλυσίδα από αντιδράσεις του ανοσοποιητικού, με τη μορφή όμως ενός πραγματικού «συνεχούς», το οποίο σε κάθε χρονική στιγμή υποδηλώνει και το τελικό αποτέλεσμα αυτού του συνεχούς.

Οι οξείες και οι χρόνιες ασθένειες είναι φλεγμονώδεις διεργασίες διαφορετικής τάξης. Η φλεγμονή αποτελεί την κύρια κοινή παράμετρο όλων των ασθενειών, είτε πρόκειται για οξείες είτε για χρόνιες. Η φλεγμονή είναι μέρος της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού. Το πρόβλημα είναι ότι συχνά οι φλεγμονώδεις οδοί παραμένουν ενεργοποιημένες χωρίς να υπάρχει προφανής λόγος. Η χρόνια φλεγμονή λαμβάνει χώρα όταν ο εκλυτικός παράγοντας δεν εξουδετερώνεται πλήρως ή όταν τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα δεν απενεργοποιούν την ανοσολογική αντίδραση μετά την αντιμετώπιση της εισβολής από τον οργανισμό. Όταν τα επίπεδα της φλεγμονώδους δραστηριότητας ξεπεράσουν κάποιο όριο, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να διαβρώσει τον οργανισμό σε τέτοιο βαθμό ώστε η βλάβη να είναι μη αναστρέψιμη. Ειδικότερα, η καταστολή των οξέων κυρίως ασθενειών από την υπερβολική χρήση χημικών φαρμάκων ή άλλων μέσων πολλές φορές καταβάλλει τη φυσική άμυνα του οργανισμού και αναγκάζει το ανοσοποιητικό σύστημα να «συμβιβαστεί» και να αντιδράσει με μία βαθύτερη γραμμή άμυνας, η οποία συνιστά την αρχή μια νέας χρόνιας κατάστασης, για την οποία ο οργανισμός έχει γενετική προδιάθεση. Έτσι προκύπτουν οι χρόνιες εκφυλιστικές παθήσεις, οι οποίες ουσιαστικά είναι υποξείες

φλεγμονώδεις διεργασίες που εκδηλώνονται μόνο μετά από μια σειρά από οξείες καταστάσεις που καταπιέζονται με πολλούς και διάφορους τρόπους. Η βαθύτερη αυτή γραμμή άμυνας του οργανισμού εκφράζεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία από τον όρο «αναδόμηση» (remodeling), διέπει όλες τις φλεγμονώδεις νόσους στον άνθρωπο και μπορεί να οδηγήσει είτε σε φυσιολογική αναδομητική εξεργασία είτε σε παθολογική μορφή (αναδιάταξη) χωρίς απαραίτητα να συσχετίζεται με ίνωση.

Η εμφάνιση παθολογικών συμπτωμάτων (πόνος, πυρετός, βήχας, κ.ά) ουσιαστικά αντανακλούν την προσπάθεια που καταβάλλει ο οργανισμός να αποκαταστήσει τη χαμένη του ισορροπία (Χαριτάκης 2009). Τα συμπτώματα αποτελούν εξελικτικό, προσαρμοστικό μηχανισμό εξαιρετικά υψηλής «νοημοσύνης», που εξυπηρετεί την επιβίωση και διατήρηση του οργανισμού και παρέχουν ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες. Η χρήση αναλγητικών μπορεί να διευκολύνει παροδικά τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, όμως έχει συσχετιστεί με σοβαρές οργανικές βλάβες. Κατά τον ίδιο τρόπο, οι επιδημίες των παιδικών ασθενειών πιθανώς είναι αναγκαίες μαθησιακές διαδικασίες, ώστε το ανοσοποιητικό σύστημα να εκπαιδευτεί, να γίνει ισχυρότερο και ωριμότερο, με στόχο την επαγρύπνηση και έγκαιρη αναγνώριση ενός πιθανού μετασχηματισμού σε χρόνια ασθένεια στη μετέπειτα ζωή και άρα την εξασφάλιση της επιβίωσης (Bilbo et al 2008). Επίσης, οι επαναλαμβανόμενες ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να προσφέρουν προστασία στο βρέφος και πρόληψη της εκδήλωσης άσθματος (δια μέσου της ικανότητας των ιών να εκτρέψουν την ανοσολογική απάντηση προς την Th1 κατεύθυνση, που ασκεί προστατευτικό ρόλο για την ανάπτυξη αλλεργίας και άσθματος).

Σήμερα είναι γνωστό ότι η ατοπική δερματίτιδα, η αλλεργική ρινίτιδα και το άσθμα αποτελούν ενιαία νοσολογική οντότητα, που αναπαριστά την ατοπική προδιάθεση του ατόμου. Η πρώτη εκδήλωση της διαταραχής είναι συχνά η ατοπική δερματίτιδα, υποδηλώνοντας την επιλογή που κάνει ο αμυντικός μηχανισμός να διατηρήσει τη φλεγμονή σε περιφερικότερο επίπεδο (το δέρμα στην προκειμένη περίπτωση), ακολουθώντας έναν αρχετυπικό κανόνα, εκείνον της ιεραρχικής διαβάθμισης της διαταραχής σε όλα τα επίπεδα. Από την άλλη, η σύγχρονη άποψη είναι ότι η αλλεργική ρινίτιδα δεν αποτελεί τοπική νόσο αλλά ότι η αλλεργική φλεγμονή επεκτείνεται σε όλη την έκταση των αεροφόρων οδών, ακόμη και χωρίς την παρουσία κλινικού άσθματος, κάνοντας τους ερευνητές να μιλούν για το «ενοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα» (unified immune system) (Bousquet et al 2004; Watelet et al 2006; Borish 2003; Braunstahl 2005).

Η κύρια διαφορά μεταξύ μιας οξείας και μιας χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας είναι η παρουσία ή μη πυρετού, και μάλιστα υψηλού. Όταν ο οργανισμός έχει τη δυνατότητα να εκδηλώνει υψηλό πυρετό, είναι σε σχετικά καλή κατάσταση υγείας. Όταν δεν έχει αυτή τη δυνατότητα πλέον, σημαίνει ότι η φλεγμονώδης διαδικασία έχει μεταβεί από ένα περιφερικό σε κάποιο κεντρικότερο επίπεδο (σε κάποιο ζωτικό όργανο ή και στο σύνολο του οργανισμού, με την εμφάνιση μιας συστηματικής διαταραχής) (Raju 2006). Το αποτέλεσμα είναι ότι ο οργανισμός πλέον διέπεται από μια υποξεία φλεγμονώδη διαδικασία με χαμηλό πυρετό ή χωρίς καθόλου πυρετό, αλλά, επίσης, χωρίς τη δυνατότητα πλήρους απαλλαγής από το πρόβλημα, χωρίς τη δυνατότητα πλήρους αποκατάστασης.

Ποικιλία, πολυπλοκότητα και περιορισμός του ανθρώπινου οργανισμού ως δείκτες υγείας και ασθένειας αντίστοιχα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ποσοτικό μέτρο που αντιπροσωπεύει το μέγεθος του χώρου κατάστασης ενός συστήματος ή απλά τον αριθμό των ξεχωριστών καταστάσεων που αυτό δύναται να λάβει, είναι η *ποικιλία* (*variety*) του συστήματος. Η ποικιλία αντιπροσωπεύει την ελευθερία του συστήματος στην επιλογή συγκεκριμένων καταστάσεων και συνεπώς την αβεβαιότητα που έχουμε για το ποια κατάσταση κατέχει το σύστημα μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή.

Η ποικιλία σχετίζεται με το πλήθος των καταστάσεων στις οποίες μπορεί να περιέλθει ένα σύστημα, τις δυνατότητες που παρουσιάζει για την αντιμετώπιση προβλημάτων, τις προσαρμοστικές αναπροσαρτάσεις που δύναται να λάβει, τις επιλεκτικές ενεργοποιήσεις του ή άλλως τις οργανώσεις του συστήματος. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλία των διαθέσιμων ενεργειών ενός ελεγκτή, τόσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλία των παρενοχλήσεων που μπορεί να αντισταθμίσει. Από τη στιγμή που ο αριθμός των εξωτερικών παρενοχλήσεων ενός συστήματος είναι απεριόριστος, πρέπει πάντα να προσπαθούμε να μεγιστοποιούμε την εσωτερική του ποικιλία, έτσι ώστε να είναι προετοιμασμένο για όλες τις προβλεπόμενες και μη εξωτερικές επιρροές. Έτσι, η ποικιλία είναι βασικός όρος για τη σταθερότητα του συστήματος (*ομοιόσταση*).

Όσο περισσότερες δυνατότητες αντίδρασης έχει ο ανθρώπινος οργανισμός στην επίδραση ποικίλων στρεσογόνων παραγόντων, όσο δηλαδή μεγαλύτερη ποικιλία αντίδρασης έχει, τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει να διατηρήσει τη σταθερότητα του ως σύστημα. Όσο μειώνεται η ποικιλία όσον αφορά τη δυνατότητα αντίδρασης, τόσο απειλείται η σταθερότητα του συστήματος. Η εξαφάνιση συμπτωμάτων του ανθρώπινου οργανισμού με τη χρήση καταπιεστικών θεραπειών (αντικαταθλιπτικά, αντιβιοτικά, αναλγητικά, αντιπυρετικά, αντισταμινικά, αντιφλεγμονώδη) οδηγεί στην ελάττωση της ποικιλίας του συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού και ακολούθως ανισορροπία και αδυναμία προσαρμογής στις ταχέως μεταβαλλόμενες καταστάσεις.

Με βάση τα παραπάνω ο υγιής οργανισμός τελεί υπό συνθήκες υψηλής διαθέσιμης ποικιλίας, κοντά στο μέγιστο δυνατό.

Η ποικιλία και η πολυπλοκότητα είναι άρρηκτα συνδεδεμένες. Η ποικιλία είναι ένας βασικός όρος για τη σταθερότητα του συστήματος. Στην πραγματικότητα η ομοιόσταση μπορεί να διατηρηθεί μόνο όταν υπάρχει μεγάλη ποικιλία ελεγκτών. Το τελευταίο ισχυροποιείται μέσω του νόμου της αναγκαίας ποικιλίας.

Η ομοιόσταση μπορεί να θεωρηθεί και ως δυναμική αυτο-ρύθμιση ενός συστήματος. Η αλληλεπιδραστική διεργασία των στοιχείων του συστήματος στο μηχανισμό της ομοιόστασης ενεργεί πάνω στη δομική σταθερότητα του συστήματος.

Αν η πραγματική ποικιλία ενός συστήματος είναι μικρότερη από αυτή που θεωρητικά δύναται να εμφανίσει τότε το σύστημα βρίσκεται υπό *περιορισμό* (υπό εξέλιξη). Ο περιορισμός C ενός συστήματος ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της πραγματικής ποικιλίας του συστήματος: $C = V_{\max} - V$. Η διαφορά αυτή μπορεί να ερμηνευθεί ως *πληροφορία*. Ο περιορισμός είναι που μειώνει την αβεβαιότητά μας για την κατάσταση ενός συστήματος και μας επιτρέπει να κάνουμε δύσκολες προβλέψεις για αυτό. Η πληροφορία είναι τάξη, οργάνωση, έλλειψη

πιθανότητας, δηλαδή, το αντίθετο της *εντροπίας*, που αντιπροσωπεύει την αταξία, την έλλειψη οργάνωσης και την πιθανότητα. Η εντροπία μετράει την έλλειψη πληροφορίας σε ένα σύστημα. Η συλλογή πληροφορίας έχει ως αντίκτυπο την μείωση της εντροπίας.

Ο περιορισμός στο σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού εκφράζει ουσιαστικά το μέτρο της ασθένειας του οργανισμού. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά μεταξύ της μέγιστης και της πραγματικής ποικιλίας του ανθρώπινου οργανισμού, τόσο ο περιορισμός του συστήματος αυξάνει και άρα μεγαλώνει το μέτρο της ασθένειας του οργανισμού. Αυτό σημαίνει ότι όσο ο οργανισμός διατηρεί ικανοποιητικό βαθμό ποικιλίας του χώρου καταστάσεων που μπορεί να βρεθεί, τόσο πιο υγιής και σταθερός είναι, τόσο προστατευμένος από τη νόσο είναι. Δηλαδή, το μέτρο της ασθένειας και η μέγιστη δυνατή ποικιλία του οργανισμού σε μία δεδομένη χρονική στιγμή είναι ποσά αντιστρόφως ανάλογα.

Από την άλλη, το παθολογικό σύμπτωμα θεωρείται σα μια ξαφνική ποιοτική αλλαγή στη χρονική εξέλιξη μιας ασθένειας, δηλαδή μια διακλάδωση που λαμβάνει χώρα. Αυτή η αλλαγή μπορεί να προκαλείται είτε από ενδογενείς παράγοντες είτε από εξωγενή ερεθίσματα, που μεταβάλλουν μια ή περισσότερες από τις κρίσιμες παραμέτρους ελέγχου. Σύμφωνα με αυτόν τον τρόπο σκέψης, η θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να στοχοποιεί αυτές τις παραμέτρους ελέγχου με σκοπό να τις τροποποιήσει ώστε να επαναφέρει τις φυσιολογικές συνθήκες. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την κλασική ιατρική προσέγγιση όπου η προσπάθεια εντοπίζεται στην απαλοιφή των συμπτωμάτων με μια γραμμική λογική που συσχετίζει το θεραπευτικό ερέθισμα με το αποτέλεσμα του μέσω αναλογίας. Αυτή η γενική θεώρηση των νοσημάτων και των συμπτωμάτων αναφέρεται ως «δυναμική ασθένεια» και πρόκειται για έναν όρο που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί από παλαιότερα. Ο όρος «δυναμική ασθένεια» συλλαμβάνει την αίσθηση των ανώμαλων ρυθμών, που μπορεί να είναι είτε πιο κανονικοί είτε πιο ακανόνιστοι από το φυσιολογικό, και προκύπτουν από τις τροποποιήσεις στο φυσιολογικό έλεγχο των συστημάτων που οδηγούν σε διχοτόμηση στα δυναμικά. Δηλαδή, το διακριτικό στοιχείο μεταξύ της υγείας και της δυναμικής ασθένειας είναι η αλλαγή των δυναμικών από το φυσιολογικό, και όχι η κανονικότητα ή όχι των δυναμικών.

Θεωρία του χάους στην υγεία

Είναι γεγονός ότι στον κόσμο επικρατεί η διαταραχή, το χάος, η μη κανονικότητα και η μη προβλεψιμότητα (Barker 1996). Τα περισσότερα βιολογικά συστήματα, καθώς και πολλά φυσικά συστήματα, είναι ασυνεχή, ανομοιογενή και ακανόνιστα. Η μεταβλητή, πολύπλοκη δομή και η συμπεριφορά των ζωντανών συστημάτων φαίνονται εξίσου πιθανό να προσεγγίζουν το χάος όσο και να συγκλίνουν σε κάποια κανονική μορφή. Οι ερευνητές μελετούν τους τρόπους με τους οποίους η τάξη αποδιοργανώνεται σε χάος, από την άλλη πλευρά ανακαλύπτουν τον τρόπο που το χάος δημιουργεί τάξη και, τέλος, το συνδυαστικό κρίκο αυτών των κόσμων. Έτσι η προσοχή μετατοπίζεται από τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των δυναμικών συστημάτων στις ποιοτικές τους ιδιότητες και από την πρόβλεψη, τον έλεγχο και την ανάλυση των μερών σε ένα νέο ενδιαφέρον, εκείνο του τρόπου μεταβολής του μη προβλέψιμου συνόλου πραγμάτων.

Για να χαρακτηριστεί η συμπεριφορά ενός συστήματος ως χαοτική, το σύστημα πρέπει να παρουσιάζει τις ακόλουθες ιδιότητες:

- πρέπει να παρουσιάζει ευαίσθητη εξάρτηση από τις αρχικές συνθήκες
- πρέπει να είναι τοπολογικά μεταβατικό
- το σύνολο των περιοδικών του τροχιών πρέπει να είναι πυκνό.

Ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες σημαίνει ότι δύο σημεία σε ένα τέτοιο σύστημα μπορούν να ακολουθήσουν ριζικά διαφορετικές τροχιές στο φασικό χώρο, ακόμα και αν η διαφορά στις αρχικές συνθήκες είναι εξαιρετικά μικρή. Τα συστήματα συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο μόνο όταν η αρχική διαμόρφωση είναι ακριβώς η ίδια. Ουσιαστικά, αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται κανείς να προσδιορίσει τις αρχικές συνθήκες με απεριόριστη ακρίβεια, προκειμένου να προβλέψει πώς θα συμπεριφερθεί το σύστημα πέρα από έναν περιορισμένο «χρονικό ορίζοντα». Στην πράξη, βέβαια, μπορούμε να προσδιορίσουμε τις αρχικές συνθήκες με περιορισμένη μόνο ακρίβεια.

Χαοτικές περιοχές κίνησης είναι εκείνες στις οποίες δύο τροχιές, που αρχικά βρίσκονται πολύ κοντά, απομακρύνονται «εκθετικά» (πολύ γρήγορα) η μία από την άλλη και σύντομα βρίσκονται σε εντελώς διαφορετικά σημεία του χώρου. Στις περιοχές αυτές, μικρές αλλαγές στα «αίτια» οδηγούν σε μεγάλες αλλαγές στα «αποτελέσματα» και οι ντετερμινιστικές αντιλήψεις του Νεύτωνα και του Laplace για τη δυναμική παύουν να ισχύουν.

Το χάος δεν είναι η μόνη πηγή απροβλεπτότητας της συμπεριφοράς ενός συστήματος. Εννοιολογικά, υπάρχουν τρεις τέτοιες πηγές:

- η πρώτη είναι η επίδραση του τυχαίου θορύβου,
- η δεύτερη είναι η επίδραση του περιβάλλοντος και
- η τρίτη είναι η έλλειψη πλήρους γνώσης για τις αρχικές συνθήκες, η οποία απασχολεί τις μελέτες σχετικά με το χάος.

Η θεωρία του χάους παρέχει έναν τρόπο θεώρησης της υγείας, ή διαφορετικά των μη-γραμμικών συστημάτων. Η θεωρία του χάους, όπως αναφέρθηκε, είναι μία μαθηματική θεωρία που θεωρεί ότι αρχικές μικρές αλλαγές στα συστήματα μπορεί να οδηγήσουν σε χαοτικές και απρόβλεπτες αλλαγές στα πλευρικά συστήματα (Barker 1996). Δε συμπεριφέρονται ομαλά όλα τα συστήματα, ούτε ακολουθούν μία γραμμική συσχέτιση αιτίου-αποτελέσματος (Goldberger 1994). Τέτοια συστήματα περιγράφονται ως σύνθετα και μη γραμμικά.

Το χάος στη δυτική σκέψη, μία παράδοση η οποία ιστορικά έχει καταναλωθεί από την ανάγκη ανεύρεσης τάξης και προβλεψιμότητας στη φύση, ήταν μία μεταφορά-αλληγορία για την καταστροφή στα συστήματα (Carra 1975). Η θεωρία του χάους συνέβαλε στη συνειδητοποίηση ότι, για πολλά συστήματα, η over-regulation ή μη γραμμικότητα ήταν φαινόμενο μη-υγείας, νοσηρό (Andrade 1995). Στην πραγματικότητα η κανονική συμπεριφορά ήταν περιοδική σε μαθηματικά μοντέλα και αναπαριστούσε την decomplexification (αποδόμηση της πολυπλοκότητας) ή χαμηλό επίπεδο υγείας (Haigh 2002). Τα υγιή συστήματα, αντιθέτως, διατηρούν την πολυπλοκότητά τους και είναι δυναμικά, προσαρμοστικά και χαοτικά. Η απώλεια της πολυπλοκότητας ή του χάους, είναι χαρακτηριστικό της νόσου και της απώλειας της προσαρμοστικής ικανότητας. Εκείνα τα συστήματα τα οποία είναι τυλιγμένα μέσα σε

μία περιοδική και μονότονη δυναμική δεν έχουν δυνατότητα προσαρμογής και αντιμετώπισης του περιβάλλοντός τους (Smith 1994).

Παραδείγματα φαινομένων που υποδεικνύουν τα προηγούμενα, είναι: ένας καρδιακός ρυθμός over-regulated αναπαριστά μια αρρυθμία, ένα υπερβολικά over-regulated εγκεφαλικό κύμα αναπαριστά σπασμό, μία over-regulated αναπνοή είναι ισοδύναμη με άσθμα ή αναπνοή Cheyne-Stokes και μια over-regulated firing των μυϊκών ινών ανευρίσκεται στον παρκινσονικό τρόπο (Andrade 1995). Τα over-regulated πρότυπα στις συσχετίσεις μπορεί να αναπαριστούν αυτή την απώλεια της προσαρμοστικότητας και τη μη υγεία (Smith 1994).

Η θεωρία του χάους ενσωματώνει μία μετακίνηση στο σκοπό της επιστήμης, από την αποκλειστική διαχείριση και έλεγχο της φύσης μόνο, στην απόκτηση σοφίας μέσω της κατανόησης. Τα όντα γίνονται αντιληπτά στη χρονική τους διάσταση, ή στη γλώσσα της θεωρίας του χάους, είναι δυναμικά και σε μία συνεχή κατάσταση ρευστότητας (Corra 1993). Αυτό αποκτά νόημα με τη θεώρηση του ρυθμού του όντος, ή με τη ρευστότητα του όντος, και την αναλογία του ρέοντος νερού. Το on δε θεωρείται ως ένα σημείο σταθερό στο χώρο αλλά μεταβαλλόμενο στο χρόνο.

Το on είναι ανοιχτό σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ωστόσο, η αλληλεπίδραση δεν είναι unidirectional, αλλά το on περισσότερο ολοκληρωμένα περιγράφεται ως σε συνεχή αλληλεπίδραση με το περιβάλλον, στο οποίο μία ανοιχτή ανταλλαγή μεταξύ του ατόμου και του περιβάλλοντος λαμβάνει χώρα. Αυτό περικλείεται στην έννοια της προσαρμογής/προσαρμοστικότητας.

Η χρήση της θεωρίας του χάους ως εργαλείο για τη διερεύνηση θεμάτων ψυχικής/διανοητικής υγείας έχει υποστηριχθεί (Ethlers 1995). Έχει χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της διπολικής διαταραχής και των διεργασιών σκέψης στη σχιζοφρένεια. Συμπερασματικά, η έννοια ότι η απώλεια της πολυπλοκότητας αναπαριστά παθολογία στις διανοητικές ασθένειες υποστηρίζεται σημαντικά.

Σε ένα θερμοδυναμικό σύστημα επικρατεί η τάση να μειωθεί η οργάνωση και να αυξηθεί η αταξία. Ο δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής είναι αυτός που βεβαιώνει την προοδευτική αποδιοργάνωση της ωφέλιμης ενέργειας, την υποβάθμισή της, η οποία εκφράζεται με την έννοια της εντροπίας.

Δομές διασκορπισμού: υγεία και ασθένεια

Ο Ilya Prigogine, ο Βέλγος φυσικοχημικός ρωσικής καταγωγής που τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Χημείας το 1977 για τη συνεισφορά του στη θερμοδυναμική εκτός ισορροπίας, αναφέρει πως η κλασική επιστήμη μας έκανε να αισθανόμαστε ότι είμαστε αβοήθητοι μάρτυρες στο μηχανικό κόσμο του Νεύτωνα.

Σε ένα σύμπαν που σταδιακά κινείται προς τα κάτω, η εξελικτική πορεία της ζωής συνεχώς κινείται προς τα πάνω αφηφώντας το δεύτερο νόμο της θερμοδυναμικής. Ο Prigogine περιέγραψε μέσα από μία σειρά σύνθετων μαθηματικών εξισώσεων το πώς ο δεύτερος νόμος της θερμοδυναμικής μπορεί να εξακολουθεί να ισχύει για το σύμπαν ως όλον, αλλά να μην ισχύει τοπικά. Τυχαίες διακυμάνσεις μπορεί να συμβαίνουν και σε μια απόσταση επαρκώς μακριά από την ισορροπία τα αποτελέσματά τους μεγεθύνονται πάρα πολύ. Στην τοπική άρνηση της συμπαντικής τάσης προς αποδιοργάνωση, οι δονήσεις μπορεί να εμφανίσουν μορφές με νέα σύνθεση. Οι

διαμορφώσεις που προκύπτουν στη φύση αρχίζουν να συμπεριφέρονται σαν «δομές διασκορπισμού», υποδηλώνοντας ότι αλληλοεπιδρούν με το τοπικό περιβάλλον καταναλώνοντας ενέργεια από αυτό και αποδίδοντας τα προϊόντα αυτής της χρησιμοποίησης της ενέργειας πίσω στο περιβάλλον (Prigogine 2003).

Ένας σπουδαίος παράγοντας είναι η συνεισφορά των διακυμάνσεων/διαταράξεων, δηλαδή των ξαφνικών αλλαγών που επιτρέπουν κάτι καινούργιο να εμφανισθεί, ακόμη και εκεί όπου η ύπαρξη της εντροπίας (τάσης προς υποβάθμιση) θα το απέκλειε. Η διαδικασία αυτή δεν είναι πάντοτε μια ήπια διαδικασία και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλαγές στη δομή. Με άλλα λόγια, πιο πολύπλοκες μορφές απαιτούν μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας από το περιβάλλον, το οποίο με τη σειρά του δημιουργεί μεγαλύτερη ευθραυστότητα. Αλλά για την ειρωνεία της τύχης, τα χαρακτηριστικά των διασκορπισμένων δομών είναι το κλειδί για την περαιτέρω εξέλιξή τους προς πιο σύνθετες μορφές. Το σύστημα υφίσταται μια ξαφνική αναδιοργάνωση και δραπετεύει σε μια ανώτερη τάξη όπου οργανώνεται με πιο σύνθετο τρόπο.

Είναι η ποιότητα της ευθραυστότητας, η δυνατότητα «ταρακουνήματος» που παραδόξως αποτελεί κλειδί στην εξέλιξη. Οι δομές που απομονώνονται από τη διαταραχή προστατεύονται από τις αλλαγές. Είναι στάσιμες και ποτέ δεν εξελίσσονται προς πιο σύνθετες μορφές. Τελικά φαίνεται ότι η ευαισθησία είναι ο καταλύτης των αλλαγών. Γνωρίζουμε ότι το στρες συχνά ωθεί σε νέες λύσεις, ότι οι κρίσεις μας οδηγούν σε εγρήγορση μπροστά σε νέες ευκαιρίες, ότι η δημιουργική διαδικασία χρειάζεται το χάος πριν την εμφάνιση της μορφής, ότι τα άτομα συχνά δυναμώνουν μέσα από τα βάσανα και τις συγκρούσεις και οι κοινωνίες χρειάζονται μια υγιή έκφραση διαφορετικότητας.

Η θεωρία του Prigogine ξεκίνησε από τη χημεία και τη φυσική που κυβερνούν τον μικρόκοσμο, αλλά φαίνεται να τηρείται άμεσα και στο μακρόκοσμο της καθημερινής ζωής. Το αληθινά δημιουργικό άτομο είναι έτοιμο να εγκαταλείψει παλαιές ταξινομήσεις και να αναγνωρίσει ότι η ζωή, ιδιαίτερα η δική του μοναδική ζωή, είναι πλούσια με νέες δυνατότητες. Για αυτό το άτομο η αταξία προσφέρει τη δυναμική της τάξης.

Ποια σημασία μπορεί να έχει η θεωρία αυτή για την ανθρώπινη υγεία; Αν η θεωρία αυτή προβάλλει μια «ανθρώπινη φυσική» θα πρέπει να βρούμε εφαρμογές στην υγεία και την ασθένεια. Οι ιδέες του Prigogine φαίνεται να αμφισβητούν τον αποδεκτό σκοπό της ιατρικής του να παρέχει σε όλα τα άτομα από την αρχή μέχρι το τέλος μια ζωή χωρίς ασθένεια. Ποιος δε θα ήθελε να αποφύγει την αρρώστια και τα βάσανα;

Ας θυμηθούμε όμως το κεντρικό νόημα των δομών διασκορπισμού: μόνο μέσα από τη διαταραχή μπορεί το σύστημα να δραπετεύσει σε μια υψηλότερης τάξης οργάνωση. Το κλειδί στην ανάπτυξη και την εξέλιξη είναι η ευθραυστότητα. Ενώ τις μικρές διαταραχές το σύστημα μπορεί να τις απορροφήσει, οι μεγαλύτερες διαταραχές έχουν τη δυνατότητα να διεγείρουν μια ξαφνική αλλαγή προς ένα πιο σύνθετο και εξελιγμένο σύστημα.

Πώς αυτή η αντίληψη εφαρμόζεται στην ανθρώπινη υγεία;

Η ασθένεια είναι χωρίς αμφιβολία μια διαταραχή με επιπτώσεις σε όλη την ψυχοσωματική μας υπόσταση. Ενώ μπορούμε να ξεπεράσουμε ήπιες προσβολές, π.χ. ένα ελαφρύ κρυολόγημα, δεν μπορούμε να χειριστούμε σοβαρές ασθένειες με την ίδια ικανότητα. Μπορούμε, όμως, να χρησιμοποιήσουμε τη διαταραχή αυτή με έναν θετικό τρόπο, «δραπετεύοντας» σε ένα υψηλότερο βαθμό εγρήγορσης και συνειδητοποίησης και να οργανώσουμε ένα πιο πλήρη τρόπο προσέγγισης και αντιμετώπισης της υγείας μας.

Όπως, όμως, συμβαίνει και στη φύση, δεν καταλήγουν όλες οι διαταραχές σε ένα επιτυχή ανασχηματισμό του συστήματος προς μια αναδιοργάνωση σε ένα υψηλότερο επίπεδο. Οι απειλές στην υγεία μας δεν αντιμετωπίζονται πάντοτε επιτυχώς από τον οργανισμό. Συχνά το σύστημα δεν ταρακουνιέται μόνο, αλλά διαλύεται και η ασθένεια καταλήγει σε χρόνια αδυναμία και θάνατο.

Ωστόσο, σύμφωνα με τη θεωρία των δομών διασκορπισμού, είναι αδύνατον να υπάρξει εξέλιξη χωρίς ευπάθεια. Η διαταραχή και η ευαισθησία στη διάλυση και το θάνατο είναι το τίμημα για τη δυναμική της ανάπτυξης και τη δημιουργία πιο σύνθετων μορφών.

Αν δεν είχαμε ποτέ αρρωστήσει, θα μπορούσαμε να είμαστε υγιείς; Φαίνεται ότι το σώμα μας τρέφεται από την ασθένεια ώστε να δημιουργήσει την υγεία μας, όπως ακριβώς οι δομές διασκορπισμού «τρώνε την εντροπία» ή την αποδιοργάνωση στην πορεία της εξέλιξης προς πιο σύνθετες μορφές.

Το σώμα μας εμπεριέχει τη σοφία που προέρχεται από αμέτρητες προσβολές της ακεραιότητάς του. Από το δέρμα που μας καλύπτει μέχρι τα λευκοκύτταρά μας που καταβροχθίζουν τους μικροοργανισμούς, το σώμα μας γνωρίζει τι πρέπει να κάνει. Πώς συσσωρεύθηκε μέσα μας αυτή η γνώση; Μέσω συνεχών και επαναλαμβανόμενων διαταραχών κατά την εξελικτική μας πορεία προς πιο σύνθετες μορφές. Παρ' όλο, λοιπόν, που η παραδοσιακή μας σκέψη θεωρεί ότι η υγεία δεν μπορεί να υπάρξει με διαταραχές, φαίνεται ότι μάλλον είναι αδύνατον να υπάρξει χωρίς διαταραχές. Οι διαδικασίες των διαταραχών και της υγείας φαίνεται πως αποτελούν μια συμπληρωματική ενότητα. Μπορούμε να βοηθήσουμε πολύ προς την κατεύθυνση της υγείας ενισχύοντας την ικανότητα προσαρμογής του σώματος όταν αυτό έρχεται αντιμέτωπο με το ενδεχόμενο μιας διαταραχής. Στην πράξη ωστόσο, η σύγχρονη ιατρική, με το τεράστιο οπλοστάσιο που διαθέτει (πολύπλοκα φάρμακα και επεμβάσεις) κινείται όχι μαζί με τη διαταραχή, αλλά εναντίον της. Ίσως θα έπρεπε να αναθεωρήσουμε την άποψή μας αυτή και αντί να συμπεριφερόμαστε σαν αμετακίνητοι βράχοι, να προτιμήσουμε την ευλυγισία ενός μπαμπού που λυγίζει μαζί με τον άνεμο αντί να αντιστέκεται, καταφέροντας έτσι να συντηρείται.

Η στρατηγική για την υγεία μας χρειάζεται να ενσωματώσει την ευελιξία και την προσαρμοστικότητα στην ικανότητα να αντιδρά στις περιοδικές προσβολές της ψυχοσωματικής μας ακεραιότητας.

Μέσα από αυτή την αντίληψη, το πραγματικό φάρμακο είναι αυτό που κάνουμε στα μεσοδιαστήματα της ασθένειας, τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχικό επίπεδο. Γενικά οι μέθοδοι που δημιουργούν στον ασθενή τη συνειδητοποίηση της ψυχοσωματικής του ολότητας βοηθούν στη διευκόλυνση της ξαφνικής επανα-

ταξινόμησης/αναδιοργάνωσης και αυτό είναι φανερό όχι μόνο στη φυσική συμπτωματολογία αλλά και στις αλλαγές που συμβαίνουν μέσα από την εμπειρία στον τρόπο σκέψης και συμπεριφοράς. Ένα τέτοιο μοντέλο, που βασίζεται στην αρχή της ολότητας ψυχής και σώματος, οδηγεί σε προς ένα υψηλότερο επίπεδο οργάνωσης, προς μια μεγαλύτερη επίγνωση της ψυχοσωματικής μας ενότητας, και τελικά σε καλύτερη υγεία.

Η εφαρμογή της θεωρίας των δομών διασκορπισμού στην υγεία αποτελεί παράδειγμα ολιστικής θεώρησης του ανθρώπου στο σύμπαν και δίνει λύσεις σε θέματα που αφορούν τόσο την ατομική όσο και τη συλλογική μας υγεία.

Ίσως, αντί να εγκλωβιζόμαστε μέσα στους φόβους που προκαλούν οι μικρές ή μεγάλες δοκιμασίες της ζωής, να χρησιμοποιούμε τις τελευταίες ως εφελήριο ώστε να αυξήσουμε τη συνειδητότητα και την οργάνωσή μας προς μία νέα δυνατότητα, η οποία θα είναι ικανή να μας οδηγήσει ατομικά και συλλογικά σε μία καλύτερη πραγματικότητα.

Η διάλυση μιας μορφής εμπεριέχει τη δυνατότητα εμφάνισης του νέου, όπως ακριβώς ο σπόρος πεθαίνει για να μπορέσει να εξελιχθεί σε φυτό, όπως η νέα συνειδητότητα χρειάζεται το θάνατο του παλαιού για να εμφανισθεί, όπως η προσωπικότητα απαιτεί τη διάλυσή της για την ανάπτυξη της δυναμικής της συλλογικότητας. Έτσι, η έννοια του θανάτου χάνει τη φοβερή της όψη και η κατανόηση και βίωση της ενότητας καταργεί το φόβο μετατρέποντάς τα σε διαδικασία εξέλιξης που υπηρετεί τη Ζωή σε όλες της τις εκφάνσεις.

Ο Ilya Prigogine ανακαλύπτει ότι οι σταθερές καταστάσεις μπορούν να αποβούν ασταθείς, να μεταπέσουν στο χάος. Οι διακυμάνσεις αυξάνονται με τυχαίο τρόπο, διανύοντας μια πορεία προς το χάος μέχρι να ανακύψει ένα σημείο κρίσης, σημείο διακλάδωσης. Τότε μία από τις πολλές εξωτερικές διακυμάνσεις ενισχύεται σε τέτοιο βαθμό ώστε το σύστημα επιλέγει να εγκαταλείψει οριστικά την αρχική σταθερή κατάσταση και να εξελιχθεί προς κάποια άλλη: από το χάος αναδύεται τάξη. Μη αντιστρεπτές διαδικασίες μακράν της ισορροπίας είναι δυνατόν να καταλήξουν σε είδη οργάνωσης. Τα συστήματα δεν αποσυντίθενται αλλά εμφανίζονται νέα. Δηλαδή, το χάος μακράν της ισορροπίας περικλείει τη δυνατότητα αυτο-οργάνωσης. Αυτές τις περιπτώσεις μη ισορροπίας και αυτο-οργάνωσης τις ονομάζει «δομές διασκορπισμού». Ο διασκορπισμός υποδηλώνει χάος και διάλυση, η δομή είναι το αντίθετό του. Οι δομές διασκορπισμού είναι συστήματα που διατηρούν την ταυτότητά τους μόνο εφόσον παραμένουν συνεχώς ανοιχτά στη ροή εξωτερικής ενέργειας.

Οι παθολογικές καταστάσεις ως προσαρμοστικοί μηχανισμοί με απώτερο σκοπό την εξασφάλιση της επιβίωσης του οργανισμού

Είναι πλήθος οι αναφορές ότι τα συμπτώματα, αλλά και οι ίδιες οι διάφορες παθολογικές οντότητες, αποτελούν απάντηση προσαρμογής του κάθε οργανισμού σε ένα αντίξοο περιβάλλον (Nesse & Williams 1995; Nesse & Williams 1998; Χαριτάκης 2009). Ουσιαστικά, δηλαδή, συνιστούν μέρος ενός ευρύτερου προστατευτικού, εξελικτικού, αναπτυξιακού μηχανισμού, στα πλαίσια της φαινοτυπικής πλαστικότητας, με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας, τη μεταβολική οικονομία και έτσι την επιβίωση του συστήματος, εν προκειμένω του ανθρώπινου οργανισμού (Via & Lande 1985; Pigliucci 2001; Bateson et al 2004; DeWitt & Scheiner 2004; Gottesman & Hanson

2005). Αυτό φαίνεται να ισχύει ακόμη και στις πλέον σύγχρονες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως είναι τα ρευματικά νοσήματα, το βρογχικό άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, ή και η σχιζοφρένεια. Έτσι, οι διάφορες νοσολογικές οντότητες και τα συμπτώματα ίσως θα πρέπει να ιδωθούν υπό το πρίσμα της βιοενεργητικής, ως ανάλογα που έχουν σχεδιαστεί από τη φυσική επιλογή για να περιορίσουν και να θέσουν ειδικά όρια στις μεταβολικές διαδικασίες. Κατά συνέπεια η καταστολή αυτών των μηχανισμών με χημικά φάρμακα κρίνεται αν μη τι άλλο επισφαλής.

Για παράδειγμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα μπορεί να αναπαριστά μια προσαρμοστική κατάσταση οικονομίας, που έχει αναπτυχθεί ώστε να υποχρεώσει τους οργανισμούς να ελαχιστοποιήσουν την εκούσια δαπάνη ενέργειας (Reser & Reser 2010). Η αρθρίτιδα με τα συμπτώματά της (πόνος, περιορισμός κινητικότητας, κακουχία, πυρετός) επιβάλλει καθιστικό τρόπο ζωής και αποφυγή της άσκησης, με σκοπό την ελάττωση του μεταβολικού κόστους και την εξασφάλιση της επιβίωσης. Ο πόνος, αν και δυσπροσαρμοστικός μηχανισμός, υπό κάποια έννοια είναι μικρότερου κόστους από το θάνατο και η κακουχία είναι μία απάντηση στην ανάγκη για ανάπαυση, καθώς ο οργανισμός δείχνει ότι περαιτέρω άσκηση θα μπορούσε να αποβεί επικίνδυνη (Zafon 2006). Η συσχέτιση των εξάρσεων της νόσου με την παρουσία ψυχολογικού stress εξετάζεται ως επιγενετική και θεωρείται ότι η αρθρίτιδα είναι προσαρμοστική απάντηση στο σοβαρό stress. Βέβαια, κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της νόσου η φλεγμονώδης διεργασία με τις αυξημένες κυτταροκίνες δημιουργούν κάποιες υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις, ωστόσο όλες οι μελέτες δείχνουν ότι οι πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν μειωμένο βασικό μεταβολισμό λόγω της χαμηλής φυσικής δραστηριότητας και η συνεπόμενη καχεξία οδηγεί σε ελάττωση της μυϊκής μάζας και σημαντική αύξηση του σωματικού λίπους. Η κακουχία είναι μία απάντηση στην ανάγκη για ανάπαυση. Η κακουχία και η εξάντληση δείχνουν ότι περαιτέρω άσκηση θα μπορούσε να αποβεί επικίνδυνη. Επιπρόσθετα, ο πυρετός θεωρείται ότι μειώνει τη φυσική δραστηριότητα σε μια προσπάθεια να επιταχύνει τη διαδικασία ανάρρωσης. Έτσι εξηγείται γιατί πολλοί άνθρωποι με αρθρίτιδα αναφέρουν μια αίσθηση ενός χρόνιου χαμηλού βαθμού πυρετού. Με βάση τα παραπάνω, η ρευματοειδής αρθρίτιδα θα μπορούσε να είναι μία ωφέλιμη στρατηγική για ομάδες που υπόκεινται σε κακουχία, όπως είναι τα άτομα που δεν έχουν επάρκεια τροφής, εκείνα που υπόκεινται σε ποικίλης αιτιολογίας stress, οι έγκυες γυναίκες και οι ηλικιωμένοι. Πιθανώς, λοιπόν, για αυτό το λόγο να παρουσιάζει υψηλή επίπτωση η ρευματοειδής αρθρίτιδα σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Η κατάθλιψη υπάρχει σε υψηλό βαθμό στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και αυτό αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό, καθώς η κατάθλιψη οδηγεί σε απόσυρση και αποφυγή συμπεριφοράς κινδύνου, παράγοντες που είναι χρήσιμοι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίσης, το γεγονός ότι τα θήλεα άτομα αναπτύσσουν ρευματοειδή αρθρίτιδα 2-4 φορές συχνότερα σε σχέση με τα άρρενα, αντανάκλα την πραγματικότητα ότι τα άρρενα πρέπει να διατηρήσουν την ικανότητα να κυνηγήσουν και να εξασφαλίσουν τροφή, ενώ τα θήλεα πρέπει να εξοικονομήσουν θερμίδες για τις μεταβολικές απαιτήσεις της εγκυμοσύνης.

Από την άλλη, ο σακχαρώδης διαβήτης που παρουσιάζει επίσης έξαρση στις σύγχρονες κοινωνίες μπορεί να αναπαριστά την κακή επίδραση που έχει ο σύγχρονος τρόπος διατροφής (με την αφθονία και τα υψηλά λίπη και σάκχαρα) σε ένα άτομο που

είναι γενετικά προδιατεθειμένο να αντιμετωπίζει ένα στερητικό περιβάλλον (μέσω την προδιάθεση για παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη) (Hales & Barker 2001). Έτσι, τα γονίδια που θα βοηθούσαν το άτομο να επιβιώσει σε περιόδους μακράς έλλειψης τροφής, επιτρέποντάς του να διατηρεί χαμηλό μεταβολικό ρυθμό, σήμερα, με την υπερπροσφορά τροφής το άτομο αναπτύσσει σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα (Hales & Barker 1992). Για τούτο, εξάλλου, και προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη στη μετέπειτα ζωή τους εμφανίζουν τα μικρού βάρους γέννησης νεογνά. Πιθανώς έτσι να εξηγείται και η υψηλή συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου στους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Το βρογχικό άσθμα, επίσης, είναι άλλο ένα παράδειγμα νόσου με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση σήμερα και που μπορεί να αποτελεί φαινότυπο προσαρμογής του οργανισμού. Το βρογχικό άσθμα θέτει ισχυρούς περιορισμούς στην έντονη άσκηση και μπορεί να είναι ένας βιολογικά κατάλληλος τρόπος διδασχής των γονιδίων του οργανισμού να μη συμμετέχει σε έντονη προσπάθεια. Η συσχέτιση των εξάρσεων του άσθματος με το χρόνιο stress αλλά και με το χαμηλό βάρος γέννησης, συνάδουν με τα προηγούμενα.

Η συσχέτιση της αρθρίτιδας με την αυξημένη ηλικία, επίσης, αποτελεί παρόμοιο προγραμματισμό του οργανισμού. Κατά παρόμοιο τρόπο, η επιλόχεια κατάθλιψη και κακουχία μπορεί να αποτελεί ενδιαφέροντα επιγενετικό προσαρμοστικό μηχανισμό, που σκοπό έχει να εξοικονομήσει η μητέρα τις απαραίτητες θερμίδες για να θρέψει το παιδί της.

Επιγενετική: Μη-γραμμικότητα, ανάδυση, αυτό-οργάνωση & αυτό-αναφορά

Τι είναι Επιγενετική

Ο όρος «επιγενετική» εισήχθη από τον Conrad H. Waddington το 1942, για να περιγράψει τις αλληλεπιδράσεις των γονιδίων με το περιβάλλον και να εξηγήσει τα ανεξήγητα της γενετικής, όπως: πώς τα βλαστικά κύτταρα γνωρίζουν τη μοίρα τους; πώς οι μυοβλάστες σχηματίζουν μόνο μυϊκά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα αποτελούν μόνο κύτταρα του δέρματος και τα αιμοποιητικά κύτταρα γίνονται μόνο από κύτταρα του αίματος; πώς μπορεί πανομοιότυπα δίδυμα να έχουν διαφορετικά φυσικά χρώματα μαλλιών; πώς μπορεί ένα μεμονωμένο άτομο να έχει δύο διαφορετικά χρώματα ματιών; Πώς μπορεί μόνο τα πατρικής ή μόνο τα μητρικής προέλευσης γονίδια να εκφράζονται σε απογόνους (γενετική αποτύπωση); πώς μπορεί τα θηλυκά άτομα να εκφράζουν μόνο ένα χρωμόσωμα X ανά κύτταρο; Πώς μπορεί, λοιπόν, να συμβαίνουν όλα αυτά όταν όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού έχουν ταυτόσημες αλληλουχίες DNA; Δηλαδή ήθελε να εξηγήσει το πώς ενώ όλα τα σωματικά κύτταρα των ευκαρυωτικών οργανισμών έχουν το ίδιο DNA, τα κύτταρα στη διάρκεια της ανάπτυξης τους διαφοροποιούνται σε διακριτούς τύπους κυττάρων (ηπατικά, νεφρικά, εγκεφαλικά, κ.ά.). Προφανώς, θεώρησε, αυτό γίνεται με την επίδραση άλλων παραγόντων, που όμως στην εποχή δεν είχαν ακόμη διερευνηθεί (Waddington 1942).

Η ταυτοποίηση του DNA υπήρξε ορόσημο στην ιστορία της βιολογίας, καθώς βρέθηκε ότι εντός αυτού εμπεριέχεται όλη η κληρονομήσιμη γενετική βάση δεδομένων

όλων των γνωστών μορφών ζωής. Η έννοια της κληρονομικότητας έχει τη διάσταση της συμβολικά αποθηκευμένης και μεταβιβαζόμενης στους απογόνους πληροφορίας, ενώ το μόριο του DNA είναι το «φυσικό αντικείμενο», ο φορέας αυτής. Με σύγχρονους όρους πληροφορικής, το DNA είναι το hardware και τα γενετικά δεδομένα που περιέχει είναι το software. Το γονιδίωμα περιέχεται στο DNA και αναπαριστά την επιτομή της πληροφορίας με το «φυσικό αντικείμενο» (intersection of the informational and the physical). Όταν μιλάμε για DNA και γενετικά δεδομένα, είναι παρόμοιο με τη διάκριση μεταξύ νόησης και εγκεφάλου. Με την ολοκλήρωση της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος οι επιστήμονες με έκπληξη διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των γονιδίων που εμπεριέχονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι μικρός: περίπου 22.000. Αυτή η αριθμητική πληροφορία από μόνη της είναι περιορισμένης αξίας για την εξήγηση των διαδικασιών της ζωής ως φαινόμενο, καθώς είναι φανερό στους επιστήμονες ότι η δόμηση και οργάνωση ενός οργανισμού, όπως είναι ο ανθρώπινος οργανισμός, περιέχει πολλή περισσότερη πληροφορία από ότι το γονιδίωμα που υποτίθεται ότι κωδικοποιεί αυτές τις διαδικασίες. Αυτό είναι αλήθεια αν αναλογιστούμε ότι ο εγκέφαλος περιέχει 10^{12} νευρώνες και περίπου 10^{16} συναπτικές συνδέσεις. Το ίδιο ισχύει και για το αγγειακό σύστημα και το λεμφικό σύστημα.

Επιγενετική είναι η μελέτη αναστρέψιμων κληρονομήσιμων αλλαγών στην έκφραση και άρα λειτουργία των γονιδίων, χωρίς αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Ουσιαστικά μελετά την επίδραση του περιβάλλοντος στην έκφραση των γονιδίων. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί λειτουργούν ως μοριακοί διακόπτες για ενεργοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων και την απενεργοποίηση όσων δε χρειάζονται σε ένα συγκεκριμένο ιστό. Έτσι, αυτοί οι μηχανισμοί καθορίζουν ποια γονίδια θα εκφραστούν, πότε θα εκφραστούν, σε ποιους ιστούς και σε ποιο στάδιο ανάπτυξης (Feinberg 2008).

Επιγένωμα είναι η γενική επιγενετική κατάσταση ενός κυττάρου και είναι κληρονομήσιμο, δυναμικά αναστρέψιμο και επηρεάζεται από την ηλικία, το περιβάλλον, τον τρόπο ζωής και τη διατροφή (Sapienza & Issa 2016). Η επιγενετική κατάσταση κάθε κυττάρου/ιστού είναι σαν ένα barcode. Υπάρχει διαφορετική επιγενετική σήμανση και έκφραση αλληλόμορφων γονιδίων ανάλογα με το γονέα από τον οποίο προέρχονται (genomic imprinting). Η επιγενετική ρύθμιση συμβαίνει από τη σύλληψη μέχρι το γήρας (για παράδειγμα, τυχαία αδρανοποίηση του ενός χρωμοσώματος X συμβαίνει σε όλα τα σωματικά κύτταρα των θηλέων, ήδη από την εμβρυϊκή ανάπτυξη και διατηρείται σε όλες τις μετέπειτα κυτταρικές διαιρέσεις).

Η γενετική από μόνη της αδυνατεί να εξηγήσει το πώς αναπαράγονται κάποια κληρονομούμενα χαρακτηριστικά των κυττάρων. Ενώ ένας οργανισμός μεγαλώνει και αναπτύσσεται, προσεκτικά συντονισμένες χημικές αντιδράσεις ενεργοποιούν και απενεργοποιούν κομμάτια του γονιδιώματός του επιφέροντας αλλαγές που πραγματοποιούνται στην κατάλληλη θέση, την κατάλληλη στιγμή. Η επιγενετική μελετά ακριβώς αυτές τις αλλαγές και τους παράγοντες που τις ελέγχουν. Αν παρομοιάζαμε το γονιδίωμα με τα πλήκτρα ενός πιάνου (κάθε πλήκτρο αντιστοιχεί σε ένα γονίδιο), τότε το «επιγονιδίωμα» (ό,τι δηλαδή προκύπτει από τη αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον) είναι η μουσική που ένας πιανίστας δημιουργεί πατώντας αυτά τα πλήκτρα. Μολονότι πρόκειται για το ίδιο μουσικό όργανο, άλλη μουσική θα έπαιζε σε αυτό ο Σοπέν και άλλη ο Κιθ Τζάρετ. Χρησιμοποιώντας

διαφορετικό παράδειγμα, θα ήταν σα να λέγαμε ότι τα λογοτεχνικά έργα ως κείμενα αποτελούνται από μερικές χιλιάδες λέξεις (κάθε γλώσσας), δε χρειαζόμαστε παρά μόνο ένα λεξικό για να κατανοήσουμε π.χ. τον Σαίξπηρ. Αναμφίβολα το γονιδίωμα μας παρέχει τις λέξεις, όμως το επιγονιδίωμα «γράφει το έργο»! Σε παράδειγμα από τον κόσμο της φυσικής, είναι γνωστό ότι οι νιφάδες χιονιού αποτελούνται από κρυστάλλους πάγου, όμως οι πανέμορφοι σχηματισμοί των κρυστάλλων που μοιάζουν με κοσμήματα στο χιόνι αποδίδονται στο περιβάλλον και δεν είναι συστατικό του κάθε κρυστάλλου ξεχωριστά (Davies 2012).

Οι ομοζυγωτικοί δίδυμοι έχουν ταυτόσημο γενετικό υλικό, όμως διαφορετικό επιγένωμα. Ο φαινότυπός τους διαφοροποιείται με την ηλικία (epigenetic drift) και έτσι έχουν διαφορετική ευαισθησία στις ασθένειες, άρα το γενετικό τους υλικό υφίσταται διαφορετική επιγενετική ρύθμιση (Wong et al 2010; Wong et al 2005; Fraga et al 2005).

Η πιο βασική επιγενετική διαδικασία είναι η εμβρυογένεση, δηλαδή η ανάπτυξη του πολύπλοκου ανθρώπινου οργανισμού από το ένα κύτταρο, το γονιμοποιημένο ωάριο. Το γονιμοποιημένο ωάριο διαιρείται συνεχώς, με σκοπό να φτιάξει τους διάφορους τύπους ιστών και τα όργανα του σώματος. Για να ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία, κάποια γονίδια ενεργοποιούνται και άλλα απενεργοποιούνται. Για παράδειγμα, για να δημιουργηθεί η καρδιά, πρέπει να διατηρηθούν ορισμένα γονίδια ενεργοποιημένα, ενώ άλλα να απενεργοποιηθούν, ώστε να δημιουργηθεί το συγκεκριμένο όργανο και αυτές οι αλλαγές πρέπει να απομνημονευτούν, έτσι ώστε το κύτταρο να διατηρήσει την ταυτότητά του. Εάν υπάρξει παρεμβολή σε αυτή τη διαδικασία και αναιρεθεί η επιγενετική μνήμη, τότε το κύτταρο επιστρέφει σε μία μη διαφοροποιημένη κατάσταση, το βλαστοκύτταρο. Όλες αυτές οι διεργασίες δεν είναι πλήρως κατανοητές ούτε και σήμερα (Canestro et al 2007). Σήμερα έχει βρεθεί ότι ακόμη και μη βλαστικά ενήλικα κύτταρα μπορεί επιγενετικά να επαναπρογραμματιστούν σε μια προηγούμενη κατάσταση, κατά την οποία θα είχαν τη δυνατότητα τελικά να δημιουργήσουν νευρικά κύτταρα, καρδιακά κύτταρα, κύτταρα των σκελετικών μυών ή ακόμα και κύτταρα που θα παράγουν ινσουλίνη.

Από τα 22.000 έως 30.000 γονίδια που αναφέρεται ότι διαθέτει κάθε κύτταρο του οργανισμού, μεγάλο μέρος από αυτά είναι σε μόνιμη ή περιστασιακή αναστολή. Η επιλογή των ενεργών γονιδίων για κάθε αλλά και η σχέση προς τα ανασταλμένα διαφέρει, ανάλογα με την εξειδίκευση (διαφορετική στον εγκέφαλο από το ήπαρ) αλλά και τις εκάστοτε λειτουργικές ανάγκες. Επίσης, διακυμαίνεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του 24ωρου βιολογικού κύκλου (Circadian Clock) ακολουθώντας ειδικούς επιγενετικούς παλίνδρομους προγραμματισμούς και συνεργασίες (Nakahata et al 2008).

Ανάλογα με το πρόγραμμα, τους κατάλληλους μηχανισμούς και συνεργασίες, η επιγενετική μνήμη-κώδικας διαχειρίζεται το γενετικό δυναμικό (DNA) και καθορίζει ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες και τα πλαίσια λειτουργίας του κάθε κυττάρου ποια γονίδια θα είναι ενεργά και ποια σε αναστολή. Σε κάθε κυτταρική διαίρεση διατηρείται η ταυτότητα και ο χαρακτηριστικός για κάθε κύτταρο λειτουργικός φαινότυπος, το επιγένωμα, που συγκεντρώνει όλες τις εξατομικευμένες γενετικές αποκλίσεις αλλά και τις επιγενετικές προσαρμογές (Maunakea et al 2010).

Βασική δραστηριότητα των επιγενετικών μηχανισμών είναι η εξισορρόπηση με γονδιακές αναπροσαρμογές (μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια) των εντάσεων των μεταβολικών υπερβάσεων από τον τρόπο ζωής και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις. (Liu et al 2008). Τα πλαίσια της αναπροσαρμογής εξατομικεύονται ανάλογα και με την υφιστάμενη γενετική δυναμική. Έγκαιρη αλλαγή του τρόπου ζωής και συνθηκών του περιβάλλοντος μπορεί να επιβραδύνει ή να αναστείλει την εξέλιξη. Οι υπερβάσεις της επιγενετικής αντισταθμιστικής προσαρμογής, αν δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν έγκαιρα και μονιμοποιηθούν, μπορεί να οδηγήσουν, με συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης, σε παθολογίες και νόσους διπλής αιτιολογίας (complex diseases) (Petronis 2010; Holliday 2006).

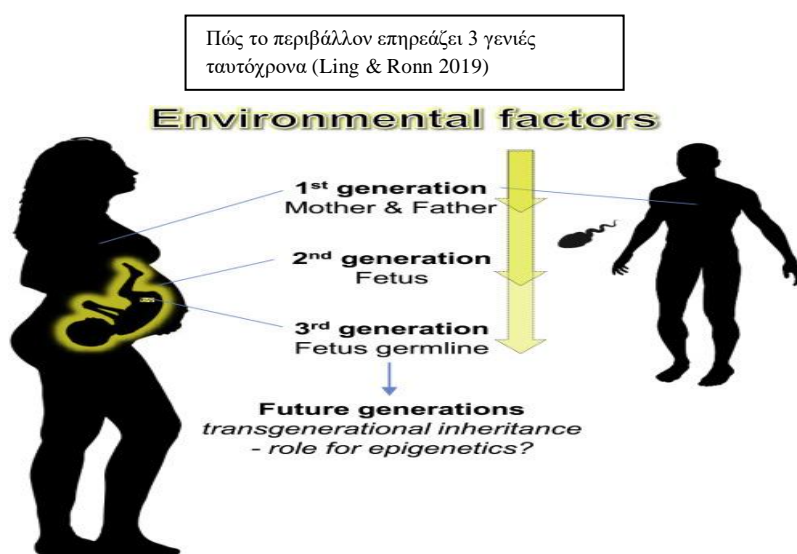
Το επιγένομα κάθε νευρικού κυττάρου έχει μία ιδιαίτερη δυναμική και ευελιξία αλλά και δυνατότητα προσαρμογής με συναπτική πλαστικότητα στις περίπλοκες διαδικασίες της επικοινωνίας, της διάνοησης και εμπέδωσης της μνήμης, ιδιαίτερα στον υπόκαμπο (Jiang et al 2008). Σύμφωνα με τον νευροεπιγενετικό προγραμματισμό, η νευρογένεση θα διατηρηθεί σε κάποια έκταση σε όλη τη διάρκεια της ζωής και θα υποβαθμίζεται προοδευτικά κατά τη γήρανση. Δύο εστίες (φωλιές) νευρογένεσης διατηρούνται στον ενήλικα σε περιοχές του υπόκαμπου και οσφρητικού βολβού. Ανταποκρίνονται σε εσωτερικά μηνύματα (κυττοκίνες) αλλά και γενικότερα ερεθίσματα, όπως η νοητική ενεργοποίηση, η σωματική άσκηση αλλά και η κάλυψη επισκευαστικών αναγκών (Sisti et al 2007). Όταν δεν υπάρχει άμεση απαίτηση για αξιοποίηση, τα κύτταρα αυτά θα χαθούν.

Σύμφωνα με μελέτη της επιστημονικής ομάδας του Τμήματος Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Έμπορι της Ατλάντας, με επικεφαλής τον δρ. Μπράιαν Ντίας, που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature Neuroscience, η συμπεριφορά ενός ατόμου μπορεί να έχει επηρεαστεί από γεγονότα που συνέβησαν στους προγόνους του, και τα οποία προκάλεσαν μια συγκεκριμένη αντίδραση ή φοβία. Η πρωτοποριακή αμερικανική επιστημονική έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα πως ο φόβος είναι δυνατόν να μεταφερθεί, με άγνωστο προς το παρόν μηχανισμό, από τους γονείς στα παιδιά και τα εγγόνια-και πιθανώς ακόμη πιο βαθιά στο χρόνο. Με τη διεξαγωγή πειραμάτων σε ποντίκια, διαπίστωσε ότι ένα τραυματικό γεγονός μπορεί να αφήσει το αποτύπωμά του, και αυτό, με τη σειρά του, να μεταφερθεί και να επηρεάσει τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά των μελλοντικών γενεών, ακόμα και αν αυτές δεν έχουν ζήσει το ίδιο επώδυνο συμβάν (Dias & Ressler 2014).

Διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα: Σύμφωνα με την επικρατούσα γενετική θεωρία οι γενετικές αλληλουχίες που περιλαμβάνονται στο DNA είναι ο μόνος τρόπος μεταφοράς βιολογικών πληροφοριών στις επόμενες γενιές. Η ιδέα που επικράτησε ήταν ότι η ζωή εξελίχθηκε με τυχαίες μεταλλάξεις στο DNA.

Μια ομάδα ερευνητών, ωστόσο, υποστηρίζει τη λεγόμενη «διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα», (Franklin et al 2010; Yeshurun & Hannan 2019; Rodriguez 2015) (ότι δηλαδή διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν πιο άμεσα το βιολογικό μηχανισμό μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, ικανών να επιφέρουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, όχι όμως και στη γενετική πληροφορία (αλληλουχία των νουκλεοτιδίων). Η επιστήμη που εξετάζει την επίδραση περιβάλλοντος στην έκφραση των γονιδίων ονομάζεται επιγενετική, αλλά οι

μηχανισμοί που περιλαμβάνει δεν έχουν ακόμη πλήρως κατανοηθεί. Ειδικότερα, επιγενετική είναι η μελέτη της έκφρασης των γονιδίων, η οποία δεν περιλαμβάνει αλλαγές στην υποκείμενη αλληλουχία DNA. Ο πιο μελετημένος μηχανισμός είναι η μεθυλίωση, όπου ένα μεθύλιο προσκολλάται σε ένα γονίδιο, με συνέπεια τη συμπίεση της χρωματίνης και έτσι την καταστολή της έκφρασης του γονιδίου. Με αυτόν τον τρόπο, η διατροφή ή άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα γονίδια και ενδεχομένως την εξέλιξη της ζωής. Με άλλα λόγια, η μεθυλίωση καθιστά τα γονίδια ανενεργά, ενώ ό,τι αφαιρεί τη μεθυλική ομάδα επανενεργοποιεί το γονίδιο. Οι άλλοι δύο κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι οι τροποποιήσεις της ιστόνης και η ύπαρξη μικρο-RNAs (miRNAs). Τα miRNAs είναι μονής αλυσίδας τμήματα RNA που δε μεταφέρουν κώδικες για πρωτεϊνοσύνθεση και ρυθμίζουν αρνητικά την έκφραση των γονιδίων δεσμεύοντας περιοχές αγγελιοφόρων RNA (mRNAs).



Είναι πιθανό οι αλλαγές στο επιγονιδίωμα να θέτουν τα εκτεθειμένα άτομα επιρρεπή στην ανάπτυξη του νοσήματος. Επιπρόσθετα, οι επιγενετικές επιδράσεις μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό κινδύνων που μεταφέρονται από γενεά σε γενεά, όπως, επίσης, και στην εμβρυϊκή προέλευση των νοσημάτων. Υπάρχουν αναφορές χημικών ουσιών που έχουν προκαλέσει δυσμενείς συνέπειες, οι οποίες μεταδίδονται από γενεά σε γενεά και η μετάδοση επιγενετικών αλλαγών έχει προταθεί ως δυνητικά ενδιάμεσο στάδιο. Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς χημικούς παράγοντες κατά την προγεννητική και πρώιμη παιδική ηλικία σε κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης έχει βρεθεί να προκαλεί επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες στη συνέχεια ενδεχομένως να προκαλούν δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία στην ενήλικη ζωή και ορισμένες από αυτές είναι κληρονομήσιμες.

Η Περιβαλλοντική Επιγενετική είναι αναμφίβολα ένας αναπτυσσόμενος τομέας και κάθε περιβαλλοντική έκθεση μπορεί να προκαλεί επιγενετικές τροποποιήσεις που ποικίλουν από ιστό σε ιστό, ενώ αυτή η ποικιλότητα μπορεί να επεκταθεί και στο κυτταρικό επίπεδο. Η Αμερικάνικη Εταιρεία για την Έρευνα του Καρκίνου (AACR) έχει δημοσιεύσει πολλές στατιστικές έρευνες που δείχνουν σαφώς ότι πάνω από το 60% των διαγνωσμένων νεοπλασιών δεν οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες αλλά

στον τρόπο ζωής των ασθενών. Μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει τις δραματικές συνέπειες που έχει το στρες και η ψυχολογική πίεση στη μεθυλίωση των γονιδίων που σχετίζονται με το άγχος. Επίσης, σε άτομα που πάσχουν από νευρολογικά νοσήματα (αυτισμός, σχιζοφρένεια, κατάθλιψη) φάνηκε ότι είναι ισχυρή η εμπλοκή των επιγενετικών τροποποιήσεων. Στους ψυχωσικούς, δε, ασθενείς, διαπιστώθηκε σαφής αύξηση της επιγενετικής μεθυλίωσης των γονιδίων (BDNF) στα κύτταρα του μετωπιαίου φλοιού τους.

Οι ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις από στρεσογόνα ερεθίσματα στα παιδιά έχει συστηματικά μελετηθεί και στην Ελλάδα (Bakoula et al 2009). Τα παιδιά όταν μεγαλώνουν σε ιδιαίτερα αρνητικό περιβάλλον, κακοποιούνται και ζουν με μεγάλη συνεχή υπερένταση, η αντίδραση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα διαφοροποιείται. Εμφανίζουν διάφορες ψυχοπαθολογικές διαταραχές, όπως σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Heim et al 2009). Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην αυξημένη αντίδραση και σε συνήθη στρεσογόνα ερεθίσματα. Το επιγενετικό υπόβαθρο των ψυχοπαθολογικών εκδηλώσεων αποδείχθηκε πρόσφατα σε νεκροτομικά ευρήματα και συνδέεται με την αυξημένη μεθυλίωση του υποκινητή (promoter) των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στον ιππόκαμπο (McGowan & Szyf 2010). Η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπισή τους είναι απόλυτα αναγκαία, επειδή τα προβλήματα διατηρούνται διαχρονικά και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Χαρακτηριστική είναι η αδυναμία αντιμετώπισης ακόμη και συνήθων στρεσογόνων εντάσεων που συνοδεύεται στα άτομα αυτά και από αυτοκαταστροφικές συμπεριφορές.

Υπάρχουν μελέτες (Heijmans et al 2008) που αποδεικνύουν την αυξημένη συχνότητα διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων, πιθανώς λόγω επιγενετικών τροποποιήσεων σε γονίδια που συνδέονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων νόσων, σε παιδιά που γεννήθηκαν μετά από πολέμους ή λιμούς (π.χ. μετά το λιμό του 1940 στην Ολλανδία), αλλά και άλλες χρονικές περιόδους (Kaati et al 2002; Pembrey 2002).

Παρ' όλο, όμως, που η συγκεκριμένη μερίδα των επιγενετιστών αποδέχεται τις επιγενετικές τροποποιήσεις ως αναπόσπαστο κομμάτι στη διαδικασία της ανάπτυξης και λειτουργίας ενός οργανισμού, αμφισβητεί την επίδρασή τους στην κληρονομική μεταβίβαση συγκεκριμένων συμπεριφορών.

Ο Κέρι Ρέσλερ και ο Μπράιαν Ντίας αποφάσισαν να διερευνήσουν το ενδεχόμενο αν αυτή η ίδια η συμπεριφορά και τα τραύματά της μεταβιβάζονται (Dias & Ressler 2014). Το ενδιαφέρον του Κέρι Ρέσλερ για τη λεγόμενη «διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα» προήλθε από την εργασία του σε φτωχές συνοικίες της Τζόρτζια, όπου η χρήση των ναρκωτικών, τα σοβαρά νευροψυχιατρικά προβλήματα και ο αλκοολισμός αποτελούν τον κανόνα. Η μελέτη του περίπλοκου ανθρώπινου μηχανισμού και των πολυπαραγοντικών περιβαλλοντικών επιδράσεων είναι εξαιρετικά δύσκολη. Για αυτό το λόγο, ο Ρέσλερ και ο συνεργάτης του Μπράιαν Ντίας αποφάσισαν να δοκιμάσουν την ιδέα τους σε συνθήκες εργαστηρίου και να παρατηρήσουν τη συμπεριφορά ποντικών σε συγκεκριμένα ερεθίσματα και να διαπιστώσουν αν ορισμένα συμβάντα στη ζωή επηρεάζουν τη συμπεριφορά των απογόνων χωρίς να αλλάζει το DNA, καθώς είναι γνωστό από την επιγενετική είναι ότι εκείνο που τροποποιείται είναι η έκφραση των γονιδίων (άλλα γονίδια γίνονται ενεργά και άλλα «σιωπούν»).

Οι ερευνητές εξέθεσαν τα ποντίκια σε μια γλυκιά γεύση που ονομάζεται ακετοφαινόνη. Πρόκειται για απλή αρωματική κετόνη που μυρίζει σαν κερασιά ή αμυγδαλιά. Όταν τα ποντίκια μύριζαν την ακετοφαινόνη, τους «χορηγούσαν» ένα μικρό ηλεκτροσόκ στα πόδια τους. Τελικά, τα ποντίκια ανέπτυξαν φοβία στην ακετοφαινόνη, αλλά το ενδιαφέρον είναι ότι αυτή η φοβία ανιχνεύθηκε και στα παιδιά και τα εγγόνια τους. Δηλαδή, η αποστροφή προς την ακετοφαινόνη διαβιβάστηκε στη μεθεπόμενη γενεά ως έμφυτο προϊόν βιολογικής μνήμης. Μάλιστα, η αποστροφή προς την ακετοφαινόνη των εγγονών ήταν περίπου 200% ισχυρότερη, σε σχέση με άλλα ποντίκια των οποίων οι πρόγονοι δεν είχαν εκτεθεί στην ίδια οσμή. Τα ποντίκια που έγιναν φοβικά έναντι της ακετοφαινόνης, όπως και οι απόγονοί τους, είχαν περισσότερες νευρικές συνάψεις με υποδοχέα πρωτεϊνών που ανιχνεύει οσμές, και συνδέονται με τμήματα του εγκεφάλου που επεξεργάζονται τις φοβίες. Οι ερευνητές ισχυρίστηκαν ότι χαμηλά επίπεδα μεθυλίωσης DNA στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την όσφρηση

Οι ειδικοί λένε ότι αυτά τα ευρήματα είναι πολύ σημαντικά για την έρευνα των φοβιών, των εθισμών και των αγχώδων διαταραχών. Πριν και μετά την εκπαίδευση των ποντικών, οι ερευνητές εξέτασαν το DNA στα σπερματοζωάρια τους και διαπίστωσαν ότι ένα τμήμα του, που είναι υπεύθυνο για την ευαισθησία στην ακετοφαινόνη, έγινε περισσότερο ενεργό όταν τα ζώα έμαθαν να τη φοβούνται. Οι ερευνητές, επίσης, εντόπισαν αλλαγές στη δομή των εγκεφάλων των ζώων. Παρόμοια πειράματα, μάλιστα, έδειξαν ότι αυτή η αντίδραση μπορεί να κληρονομηθεί και από τη μητέρα.

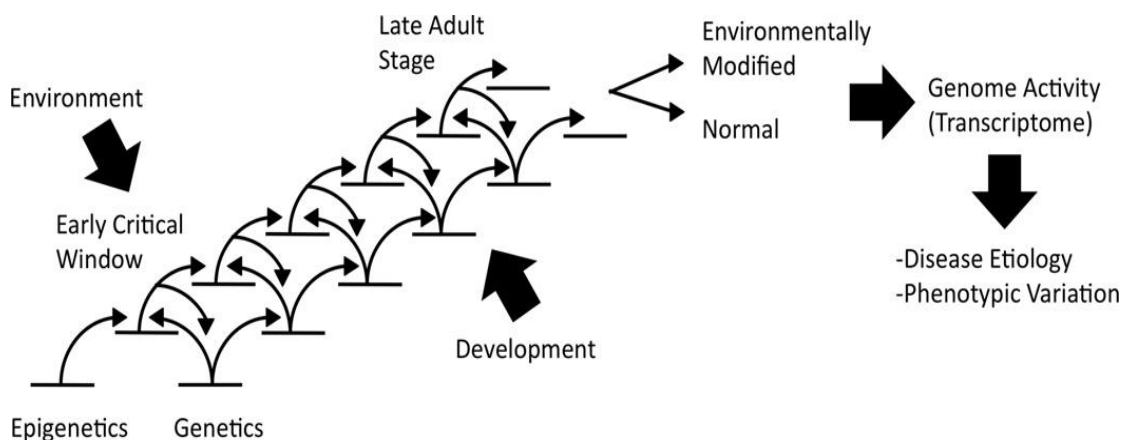
«Τα βιώματα ενός γονιού, ακόμη και πριν από τη σύλληψη, επηρεάζουν σημαντικά τη δομή και τη λειτουργία του νευρικού συστήματος των επόμενων γενεών», γράφουν οι ερευνητές στο άρθρο τους. Και συμπληρώνουν ότι τα ευρήματα παρέχουν ενδείξεις για την ύπαρξη επιγενετικής κληρονομικότητας από γενιά σε γενιά. «Δεν υπάρχει αμφιβολία πως ό,τι συμβαίνει στο σπερματοζωάριο και το ωάριο, επηρεάζει τις επόμενες γενεές», δήλωσε ο ερευνητής δρ. Μπράιαν Ντίας από το Κέντρο Συμπεριφορικής Νευροεπιστήμης του Τμήματος Ψυχιατρικής του Έμπορι. Από την πλευρά του ο δρ. Μάρκος Πέμπρι, καθηγητής Κλινικής Γενετικής στο University College του Λονδίνου, σχολίασε ότι τα νέα ευρήματα «έχουν μεγάλη σημασία για τις φοβίες, τις αγχώδεις και τις μετατραυματικές διαταραχές», και αποτελούν «πειστικές ενδείξεις» ότι μια μορφή ανάμνησης μπορεί να μεταδοθεί μεταξύ των γενεών. Επίσης, τόνισε ότι «ήρθε η ώρα οι ερευνητές στο πεδίο της δημόσιας υγείας να πάρουν στα σοβαρά τις ανθρώπινες διαγενεακές αντιδράσεις. Δεν πρόκειται να κατανοήσουμε την αύξηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών, της παχυσαρκίας, του διαβήτη, των μεταβολικών νοσημάτων, χωρίς να υιοθετήσουμε πλέον μια διαγενεακή προσέγγιση».

Οι ερευνητές θεωρούν πως η νέα έρευνα παρέχει στοιχεία ότι ισχύει η λεγόμενη διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα κατά την οποία οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν το γενετικό υλικό ενός ατόμου (δηλαδή τη ρύθμιση των γονιδίων του) και αυτή η επίδραση είναι δυνατό να κληρονομηθεί στους απογόνους του. Το στρες μπορεί να διαβιβαστεί στους απογόνους μέσω των γαμετών (σπερματοζωάριο/ωάριο) και μέσω του ενδομήτριου περιβάλλοντος, πιθανώς μέσω τροποποίησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Franklin et al 2010; Yeshurun & Hannan 2019; Rodriguez 2015; Rodgers et al 2013; Bohasek & Mansuy

2013). Επίσης, το στρες μπορεί να μεταβιβαστεί διαφορετικά από τις μητέρες και διαφορετικά από τους πατέρες, καθώς έχει βρεθεί ότι είναι ισχυρότερη η επίδραση της μητέρας σε αυτήν την περίπτωση (πιθανώς λόγω της επιπλέον επίδρασης του ενδομήτριου περιβάλλοντος αλλά και της μεγαλύτερης εμπλοκής της μητέρας στην ανατροφή) (Bowers & Yehuda 2016; Yehuda et al 2008). Παράλληλα έχει βρεθεί ότι όχι μόνο η διατροφή της μητέρας επηρεάζει τους απογόνους, αλλά και η διατροφή του πατέρα προ της σύλληψης είναι σημαντικός επιγενετικός παράγοντας (Ferguson-Smith & Patti 2011). Γενικότερα, είναι έντονο το ερευνητικό ενδιαφέρον του πώς επιγενετικές αλλαγές διαβιβάζονται στα σπερματοζωάρια και στη συνέχεια στην επόμενη γενεά (Bohacek & Rassoulzadegan M 2020; Pembrey et al. 2006).

Εκτός από τους διατροφικούς παράγοντες και το ψυχικό stress, που έχουν μελετηθεί επιγενετικά, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα, τα προγεσταγόνα ή μόρια όπως οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (endocrine disruptors) μπορεί έχουν δυσμενείς επιδράσεις διαγενεακά μεταβιβαζόμενες (Skinner 2014; Csoka & Szyf 2009; Csaba 2011).

Όσον αφορά στο πώς μπορεί ο φόβος μιας οσμής να επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων στους απογόνους, οι ερευνητές από το Έμπορι υποθέτουν ότι αυτό γίνεται με τη μεθυλίωση, ωστόσο το πώς η συσχέτιση της μυρωδιάς και του πόνου επίδρασε στο σπέρμα παραμένει μυστήριο. Είτε μόρια της πτητικής ουσίας εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και επηρεάζουν απευθείας την παραγωγή των σπερματοζωαρίων, είτε ένα χημικό μήνυμα που παράγει ο εγκέφαλος σε αντίδραση προς το φόβο επηρεάζει την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων και αλλάζει την έκφραση των γονιδίων. Η μελέτη εγείρει το ερώτημα κατά πόσο οι τραυματικές μνήμες που έζησε μια γενιά (π.χ. πόλεμος) είναι δυνατόν να μεταφερθούν στις επόμενες και με βιολογικό τρόπο (και όχι μόνο με πολιτισμικό ή διαπροσωπικό). Ένα από τα ερωτήματα προς απάντηση είναι για πόσες γενεές διαρκεί η βιολογική μνήμη των προγόνων και κατά πόσο κάποια στιγμή σταθεροποιείται μέσω μόνιμων αλλαγών στα γονίδια των απογόνων. Άλλοι επιστήμονες, πάντως, είναι επιφυλακτικοί και αναμένουν την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων και από μελέτες σε ανθρώπους στο μέλλον.



Skinner 2014

Ένα επίσης παράδειγμα διαγενεακής επιγενετικής κληρονομικότητας που δίδαξε την ιατρική κοινότητα με επώδυνο τρόπο αποτελεί η χορήγηση διαιθυλστυλβεστρόλης (DES) στις έγκυες γυναίκες τη χρονική περίοδο 1940 έως 1971. Η διαιθυλστυλβεστρόλη είναι συνθετικό οιστρογόνο (δηλαδή συνθετικό ανάλογο της γυναικείας ορμόνης) και χορηγούνταν στις έγκυες με σκοπό να αποτρέψει ανεπιθύμητες επιπλοκές, όπως η αποβολή και ο πρόωρος τοκετός. Στη δεκαετία του 1950 φάνηκε κατόπιν μελετών ότι το φάρμακο δεν ήταν προστατευτικό έναντι των επιπλοκών για τις οποίες χορηγούνταν. Οι ερευνητές το 1971 σύνδεσαν την προγεννητική έκθεση στην DES με αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου (Herbst et al 1971) και το FDA (Food and Administration Association) των ΗΠΑ απαγόρευσε την κυκλοφορία του (FDA 1972). Το αξιοσημείωτο όμως είναι ότι το φάρμακο αυτό δεν επηρέασε μόνο τις γυναίκες που το έλαβαν, αλλά επηρέασε δυσμενώς και τις κόρες αυτών των γυναικών: οι κόρες των γυναικών που έλαβαν DES κατά τη διάρκεια της κύησης είχαν 40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος κόλπου και τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν εκτεθεί στο φάρμακο, ενώ είχαν και αυξημένη πιθανότητα δυσπλασίας (προκαρκινικής κατάστασης) τραχήλου και κόλπου (Reed & Fenton 2013). Επιπρόσθετα, οι μελέτες έχουν δείξει ότι άρρενες που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν λάβει DES στην κύηση είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανωμαλιών στους όρχεις (κρυπορχία ή κύστεις όρχεων) (Palmer et al 2009). Στο συγκεκριμένο παράδειγμα βλέπουμε, επίσης, πόσο σημαντική παράμετρος είναι ο χρόνος στις διαδικασίες της επιγενετικής: η επίδραση ενός παράγοντα στα πολύ κρίσιμα στάδια της ανάπτυξης αλλά και η ανίχνευση της επίδρασης του παράγοντα πολύ αργότερα (στη συγκεκριμένη περίπτωση 4 δεκαετίες αργότερα), οπότε και η χρονική μοιάζει να φαίνεται αχνή (ενώ δεν είναι). Πρόκειται για ένα πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα για το ότι τα ζώντα συστήματα και δη ο άνθρωπος ανήκει στα complex adaptive systems. Κατά παρόμοιο τρόπο έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για την πιθανή σύνδεση της χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών με την εμφάνιση αυτισμού στις επόμενες γενιές (Strifert 2015).

Συστημική θεώρηση της Επιγενετικής

Επιγενετική, συστημική και μη-γραμμικότητα

Οι ζώντες οργανισμοί είναι ανοιχτά συστήματα, καθώς ύλη και ενέργεια εισέρχεται από το περιβάλλον και αποβάλλεται προς αυτό εντροπία. Έτσι, μεγάλο μέρος της πληροφορίας που εμπεριέχεται σε ένα κύτταρο προκύπτει από το βιολογικό του περιβάλλον, όπως και μεγάλο μέρος της πληροφορίας ενός οργανισμού προέρχεται από το οικολογικό του περιβάλλον. Κατά παρόμοιο τρόπο, ένα παιδί γεννιέται και ο εγκέφαλός του αλλάζει και αναπτύσσεται στη διάρκεια των ετών ανταποκρινόμενος στις εμπειρίες του παιδιού από τα εξωγενή δεδομένα. Με αυτόν τον τρόπο η γενετική πληροφορία με την οποία το παιδί γεννήθηκε εμπλουτίζεται από την περιβαλλοντική πληροφορία. Κατά συνέπεια, τα γονίδια δεν καθορίζουν αποκλειστικά έναν οργανισμό,

ούτε αποτελούν το αποτύπωμά του, αλλά μάλλον αποτελούν έναν αλγόριθμο βάσει του οποίου οικοδομείται ο οργανισμός (Davies 2012).

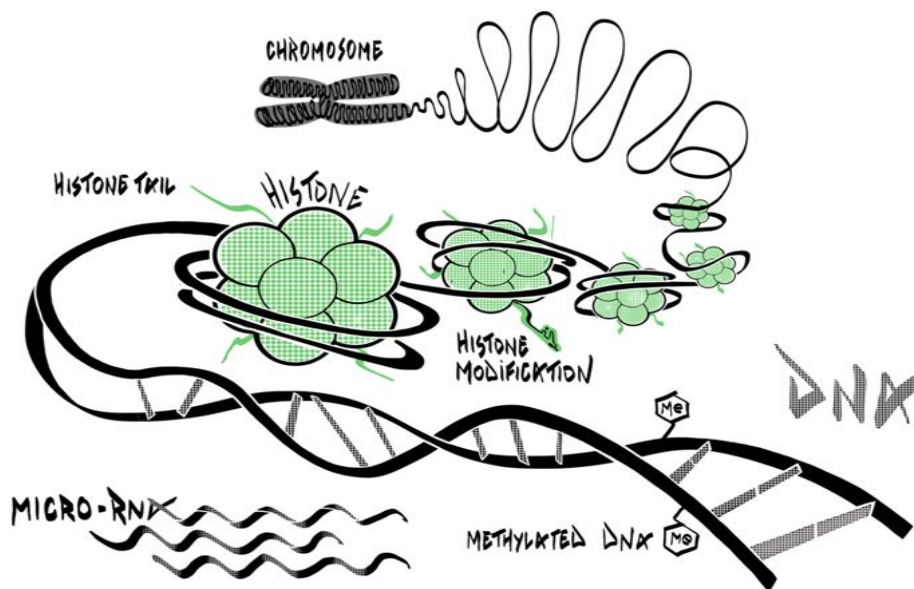
Το δεύτερο σημαντικό στοιχείο είναι ότι τα γονίδια μπορεί να είναι «παρόντα», όμως είναι δραστικά και αποτελεσματικά μόνο όταν εκφράζονται ή όπως αλλιώς λέμε όταν είναι ενεργοποιημένα (switched-on). Το γεγονός ότι ένα γονίδιο έχει δύο δυνατές καταστάσεις ύπαρξης («on» or «off») οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η πληροφορία που είναι αποθηκευμένη στο σύστημα αυτομάτως είναι πολλαπλάσια (αν υπάρχουν TM γονίδια, η αποθηκευμένη πληροφορία είναι 2^{TM}). Έτσι, το επιγένομα είναι μεγαλύτερο από το γονιδίωμα (με την έννοια της περιεκτικότητας σε πληροφορία). Και καθώς τα γονίδια εμπλέκονται σε διεργασίες που οδηγούν στην ενεργοποίηση ή αποσιώπηση άλλων γονιδίων, αντιλαμβάνεται κανείς ότι το γονιδίωμα είναι ένα μη γραμμικό σύστημα, όπου δεν ισχύει η αρχή της προσθετικότητας και το όλον υπερβαίνει το άθροισμα των μερών. Έτσι, η επιγενετική είναι εξαρχής όρος συστημικής που έρχεται να δηλώσει αυτό το εκτός-DNA επίπεδο λειτουργίας και ελέγχου και είναι δύσκολο να κατανοηθεί γιατί η σκέψη μας διέπεται από γραμμικές αιτιώδεις συσχετίσεις και αναγωγιστικές περιγραφές. Συνοπτικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η γενετική σχετίζεται με το τι είναι τα γονίδια, ενώ η επιγενετική με το τι κάνουν τα γονίδια. Οι επιγενετικές αλλαγές μπορεί να είναι κληρονομήσιμες, παρόλα αυτά μπορεί να είναι αναστρέψιμες (σε αντίθεση με τις γενετικές) και πράγματι μπορεί να προάγονται ή να αναστέλλονται από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων.

Με βάση την επιγενετική, αλλαγές που συμβαίνουν σε ένα οργανύλλιο, για παράδειγμα το μιτοχόνδριο, μπορεί να έχουν επίδραση σε επίπεδο κατώτερο από αυτό, δηλαδή σε επίπεδο γονιδίου, αλλά και σε ανώτερο επίπεδο, όπως σε επίπεδο κυττάρου, ολόκληρου του οργανισμού ή και του περιβάλλοντος. Αυτό το δίκτυο αιτιότητας προς τα πάνω και προς τα κάτω (upward & downward causation) που λαμβάνει χώρα μέσω πολύπλοκων μηχανισμών ανατροφοδότησης μπορεί να οδηγεί τόσο σε σταθερές όσο και σε ασταθείς καταστάσεις. Οι βιολογικές διεργασίες μπορεί να εμπεριέχουν τόσο την προς τα πάνω αιτιότητα (upward causation), όταν ένα γονίδιο ενεργοποιείται-switched on- και παράγει μία πρωτεΐνη που επηρεάζει τη συμπεριφορά του κυττάρου αλλά και όλου του οργανισμού, όσο και την προς τα κάτω αιτιότητα (downward causation), όταν μια περιβαλλοντική αλλαγή προκαλεί μια αντίδραση προς τα κάτω, μέχρι το επίπεδο του γονιδίου. Επειδή η δράση της επιγενετικής κείται στο μεσαίο επίπεδο, μεταξύ κυττάρου και γονιδίου, η διάκριση μεταξύ της αιτιότητας από την απλή συσχέτιση μπορεί να είναι δυσχερής. Αυτό είναι το πεδίο έρευνας της συστημικής βιολογίας σήμερα (Widom 2007; Davies 2012).

Επιγενετική, ανάπτυξη και αυτό-οργάνωση

Το γονιδίωμα περιέχεται στο DNA. Το DNA είναι σφιχτά αναδιπλωμένο μέσα στο κύτταρο. Ξεδιπλωμένο το ανθρώπινο DNA έχει μήκος περίπου 2 μέτρα, ωστόσο χωράει στον πυρήνα του κυττάρου που έχει διάμετρο $10^{-6}m$, που σημαίνει ότι είναι σημαντικά συμπυκνωμένο. Το DNA με τις συνδεδεμένες προς αυτό πρωτεΐνες, τις ιστόνες, σχηματίζει τα νουκλεοσώματα, τα οποία είναι σα χάντρες διαμέτρου 10-11nm, και η προκύπτουσα δομή ονομάζεται χρωματίνη, η οποία τελικά σχηματίζει τα χρωμοσώματα. Τα χρωμοσώματα τελικά περιέχουν πολλές θηλιές από υπερελικωμένο

DNA και στο κέντρο τους υπάρχει μία συμπαγή δομή από RNA και πρωτεΐνες. Η τρισδιάστατη δομή της χρωματίνης είναι κριτικής σημασίας για τη λειτουργικότητα του κυττάρου. Το DNA είναι καλά μελετημένο με το μικροσκόπιο, όμως η χρωματίνη (δηλαδή αυτή η υπερ-συμπυκνωμένη τρισδιάστατη διάταξη) που βρίσκεται στο «μεσαίο επίπεδο» του συστήματος (mesoscopic scale of the system) είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και δύσκολο να κατανοηθεί. Η χρωματίνη είναι δυναμική, ετερογενής, πλούσια σε πληροφορία οργάνωση της ύλης που υποδηλώνει το σημείο τομής μεταξύ της upward και downward causation, καθώς η δομή και η συμπεριφορά της επηρεάζεται τόσο από τα γονίδια που περιέχει αλλά και από μακροσκοπικές δυνάμεις που ενεργούν σε αυτήν από το υπόλοιπο του κυττάρου και από το περιβάλλον του κυττάρου (Davies 2012). Έτσι προκύπτει η ανάδυση ως ιδιότητα που εμπεριέχεται στην επιγενετική. Το κύριο παράδειγμα επιγενετικής, όπως αναφέρθηκε, είναι η εμβρυογένεση, όπου λαμβάνει χώρα το φαινόμενο της ανάδυσης.



DNA, ιστόνες, νουκλεοσώματα,
χρωμοσώματα: χωροταξία

(Hubel, Marzi, Breen, Bulik 2019)

Επιπλέον, το επιγένωμα δεν ανευρίσκεται ούτε εκπορεύεται/ελέγχεται από μια συγκεκριμένη θέση ή κέντρο ελέγχου και η τελική πηγή πληροφορίας της επιγενετικής δεν εντοπίζεται κάπου συγκεκριμένα, αλλά μάλλον κατανέμεται σε όλο το κύτταρο. Πιο συγκεκριμένα, το επιγένωμα εκδηλώνεται σε συγκεκριμένες δομές (ιστόνες, νουκλεοσώματα, μοντέλα μεθυλίωσης, διάταξη χρωματίνης, κ.ά.) αλλά δεν προκύπτει από εκεί. Πρόκειται για το «άνοιγμα» και «κλείσιμο» της δομής της χρωματίνης, την τροποποίηση των ιστονών που οδηγεί στην έκφραση των γονιδίων, η οποία εποπτεύεται από άλλα γονίδια κ.ο.κ. Η όλη διαδικασία δημιουργεί μια «κλειστότητα». Το επιγένωμα είναι παντού και πουθενά. Είναι μια καθολική, συστημική και αναδυόμενη οντότητα που εμπεριέχει την έννοια της αυτό-οργάνωσης. Το επιγένωμα είναι virtual object (ενώ το γονιδίωμα είναι το physical project). Τελικά η βιολογική

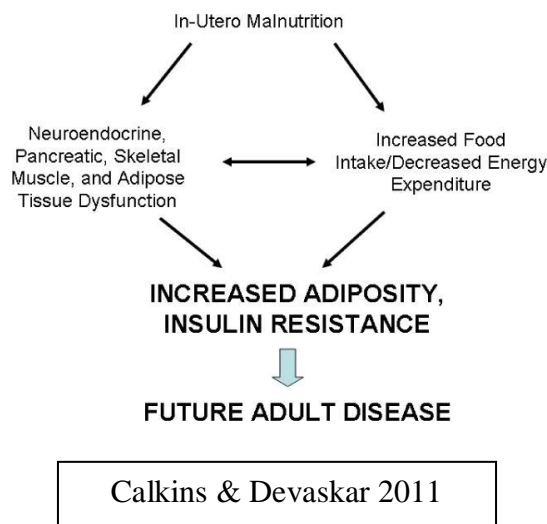
πληροφορία είναι τόσο ψηφιακή όσο και κωδικοποιημένη/εννοιολογική και αυτό είναι που διαχωρίζει να ζώντα από τα μη ζώντα συστήματα (Davies 2012).

Στο κλινικό επίπεδο, σε ένδεια θρεπτικών ουσιών το έμβρυο προσαρμόζεται αλλάζοντας το φαινότυπό του, χωρίς ωστόσο αλλαγή του γονοτύπου του, δηλαδή της αλληλουχίας των βάσεων του DNA με σκοπό την άμεση επιβίωσή του στο μη ευνοϊκό ενδομήτριο περιβάλλον. Η προσαρμογή στο πτωχό ενδομήτριο περιβάλλον επιτυγχάνεται με μείωση του μεταβολισμού, μείωση των κυτταρικών διαιρέσεων, μείωση της ανάπτυξης των οργάνων, μείωση της διαφοροποίησης των οργάνων και τροποποίηση της λειτουργίας των συστημάτων. Αυτή η αλλαγή του φαινοτύπου εξυπηρετεί καταρχάς την ενδομήτρια επιβίωση, αλλά έχει και συνέπειες στη μετέπειτα ζωή του ατόμου. Οι συνέπειες αυτές μπορεί να είναι είτε ευεργετικές – όταν το εξωμήτριο περιβάλλον προσομοιάζει το ενδομήτριο (match) – είτε καταστροφικές – όταν το ενδομήτριο περιβάλλον είναι διαφορετικό από το εξωμήτριο (mismatch). Μακροχρόνια νοσηρότητα προκύπτει όταν το προβλεπόμενο περιβάλλον στην ενήλικη ζωή διαφέρει από το ενδομήτριο περιβάλλον. Έτσι, νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης έχουν συγκεκριμένο μεταβολισμό γλυκόζης-ινσουλίνης (μειωμένη ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης) και παρουσιάζουν την τάση να αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά προβλήματα στην μετέπειτα ζωή τους, εφόσον εκτεθούν σε συνθήκες υπερπροσφοράς τροφής (thrifty phenotype hypothesis) (Hales & Barker 2001; Barker 1990). Η βιολογική βάση για αυτές τις συσχετίσεις στηρίζεται στο φαινόμενο που ονομάζεται *αναπτυξιακή πλαστικότητα* (Brookes & Shi 2014). Το φαινόμενο αυτό επιτρέπει τη δημιουργία φαινοτύπων που ταιριάζουν στο περιβάλλον που αναπτύσσεται ο οργανισμός (εφόσον τα γεγονότα λαμβάνουν χώρα σε *κριτικές περιόδους* στις οποίες τα όργανα είναι ευαίσθητα και εμφανίζουν πλαστικότητα) (Lucas et al 1999; Vaiserman & Koliada 2017).

Η θεωρία της εμβρυϊκής/αναπτυξιακής προέλευσης των μη λοιμωδών νοσημάτων της ενήλικης ζωής εκτείνεται πέρα από τα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης και περιλαμβάνει και τα νεογνά/βρέφη που εκτίθενται σε στρες (διατροφικό και μη διατροφικό στρες) (Blouin et al 2016; Heidari-Beni 2019) στη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης, που τελικά οδηγεί στην εμφάνιση νόσου (Joss-Moore & Lane 2009). Επίσης, η θεωρία αυτή μπορεί να αποτελεί οδηγό σημείο για το υγειονομικό σύστημα και των υπεύθυνων χάραξης πολιτικών στην υγεία ώστε προγράμματα προληπτικής παρέμβασης να οργανώνονται καλύτερα και να ανιχνεύονται και να θεραπεύονται έγκαιρα τα άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου (Calkins & Devaskar 2011). Στα πλαίσια της θεωρίας της εμβρυϊκής/αναπτυξιακής προέλευσης των νοσημάτων της ενήλικης ζωής εντάσσονται και οι σύγχρονες τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, καθώς πληθαίνουν οι βιβλιογραφικές αναφορές που υποστηρίζουν ότι τα παιδιά που γεννιούνται με αυτές τις τεχνικές έχουν ιδιαίτερο μεταβολικό προφίλ που προδιαθέτει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων μετέπειτα στη ζωή τους (Fuerer et al 2013; Carpinello et al 2018). Τέλος, μέσω της επιγενετικής προτείνεται ακόμη και η διαγενεαλογική μεταβίβαση του κοινωνικού άγχους από τη μητέρα προς το παιδί της (Murray et al 2008), ενώ έχει βρεθεί ότι η έκθεση του νεογνού στην κατάθλιψη λοχείας της μητέρας

του, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο ίδιο, όταν πλέον φθάσει στην εφηβική ηλικία (Halligan et al 2004).

Το επιγονιδίωμα είναι πλέον ευάλωτο στις περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης. Η αποφυγή επικίνδυνων περιβαλλοντικών παραγόντων κατά την περιγεννητική περίοδο, και ιδιαίτερα κατά την ενδομήτρια ζωή, είναι πολύ πιο σημαντική από οποιαδήποτε άλλη προσπάθεια πρόληψης ή θεραπείας αργότερα (Lehnen et al 2013).



Επιγενετική, πολύπλοκα προσαρμοστικά συστήματα και αυτό-αναφορά

Η μελέτη της επιγενετικής μας δίνει τη δυνατότητα να αντιληφθούμε τον ανθρώπινο οργανισμό ως ολιστικό σύστημα και με μία άλλη έννοια: προσθέτει τη διάσταση του χρόνου, του παράγοντα που κυριαρχεί στα πολύπλοκα προσαρμοστικά συστήματα. Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (διατροφή, στρες, κ.ά.) στη διάρκεια όχι μόνο της ενήλικης ζωής, αλλά νωρίς (Daskalakis et al 2013) στην παιδική, βρεφική, νεογνική, ακόμη και την εμβρυϊκή/ενδομήτρια ζωή και περαιτέρω κατά την περίοδο της σύλληψης ζωής του ζευγαριού που προορίζεται να απολαύσει τη γονεϊκότητα είναι πρωτίστης σημασίας. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές πώς είναι δυνατόν παράγοντες και καταστάσεις να διαπεράσουν τις γενεές και να εμφανιστούν στους απογόνους (έχει ήδη γίνει αναφορά στη διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα τόσο φυσικών όσο και ψυχικών χαρακτηριστικών, όπου καταστάσεις που βίωσαν οι παππούδες επηρέασαν τα εγγόνια τους αργότερα και αυτό έγινε όχι μέσω του πολιτιστικού περιβάλλοντος).

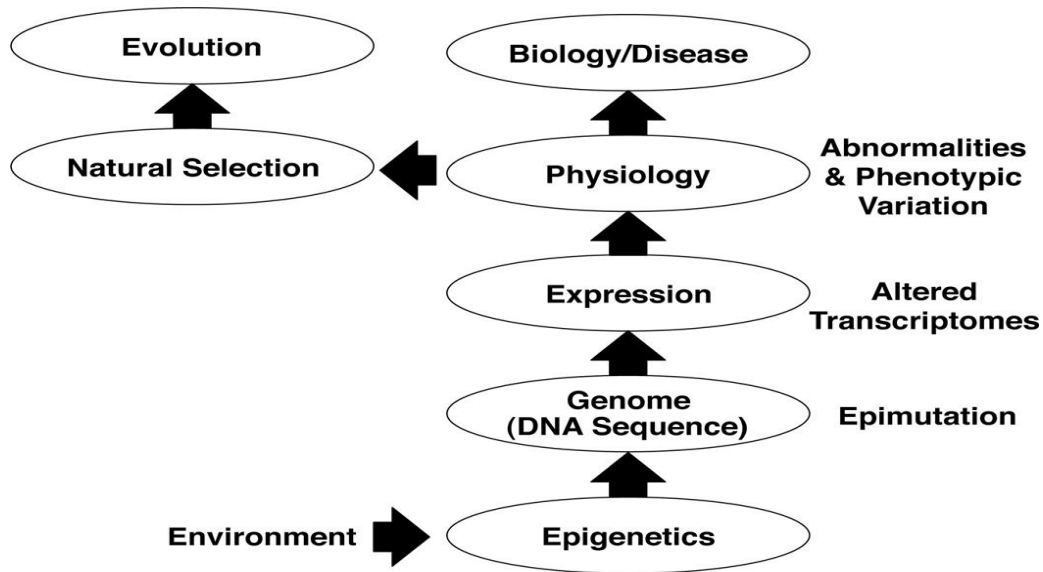
Έτσι βλέπουμε πως το σύστημα άνθρωπος συνδέεται μέσω της επιγενετικής με τον εαυτό του (τον ενήλικο εαυτό του, τον παιδικό, το βρεφικό, το νεογνικό, τον εμβρυϊκό, ακόμη και τον προγονικό του εαυτό). Δηλαδή, η επιγενετική είναι ο μηχανισμός αυτοαναφοράς του ανθρώπου, ως ολιστικό σύστημα, προς τον εαυτό του. Η επιγενετική «...helps genes remember their history so we can remember ours» (Zovkic & Walters 2015). Η έννοια της αυτό-αναφοράς είναι επιπλέον μία μορφή top-down causation. Υπό αυτή την έννοια η επιγενετική είναι το απαύγασμα της έννοιας της συνδεσιμότητας (κύρια έννοια στη συστημική σκέψη) στην υγεία και την ασθένεια. Μέσω της επιγενετικής μπορούμε να έχουμε έναν ολιστικό ορισμό της υγείας και της ασθένειας. Επίσης, με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να ειπωθεί πως «η υγεία είναι

μεταδοτική» και πως «είμαι υγιής όταν και οι άλλοι είναι υγιείς». Έτσι αποδεικνύεται πως όλοι είμαστε «συνδεδεμένοι» και για να παρέμβουμε με προληπτικά προγράμματα υγείας θα πρέπει να δούμε τη «μεγάλη εικόνα», δηλαδή για να έχουμε υγιή παιδιά θα πρέπει να έχουμε φροντίσει οι παππούδες, οι γιαγιάδες τους και οι γονείς τους να έχουν ζήσει στις καλύτερες συνθήκες (και όχι μόνο να φροντίζουμε την περίοδο της κύησης και την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο) (αυτή είναι η ολιστική προσέγγιση του ανθρώπου στην υγεία και την ασθένεια και στην κατανόηση αυτή βοηθά σημαντικά η έρευνα που έχει προκύψει από το ερευνητικό πεδίο της επιγενετικής και του επιγονιδιώματος). Τέλος, μέσα από αυτή τη συνεχιζόμενη πρακτική μπορεί να επιτευχθεί η συνειδητή σύλληψη του εμβρύου, η συνεπόμενη συνειδητή γονεϊκότητα και τελικά οι γονείς μπορούν να αποτελέσουν στις νέες κοινωνίες τους «γενετικούς μηχανικούς» («genetic engineers») των παιδιών τους, μέσα από τις ορθές και συνειδητές επιλογές που κάνουν οι ίδιοι ως προς τη γονεϊκότητα (Lipton 2007).

Η διάσταση του χρόνου στη μελέτη της συστημικής θεώρησης της επιγενετικής έχει και τη συνιστώσα της αναπτυξιακής πλαστικότητας που αναφέρθηκε. Δηλαδή, προληπτικές παρεμβάσεις πρέπει να γίνονται έγκαιρα, εντός των «παραθύρων» πλαστικότητας που λαμβάνει χώρα η ανάπτυξη και τίθενται οι βάσεις για τη μελλοντική υγεία του οργανισμού. Σύμφωνα με τη συστημική σκέψη για την ακριβή πρόβλεψη της συμπεριφοράς του συστήματος και κατά συνέπεια των καθορισμό των παρεμβάσεων σε αυτό είναι σημαντικό να καθοριστούν οι αρχικές του συνθήκες. Στην περίπτωση του ανθρώπινου οργανισμού ως ολιστικού συστήματος ποιες είναι οι αρχικές συνθήκες σύμφωνα με όσα μέχρι τώρα έχουν αναφερθεί; Οι αρχικές συνθήκες για εμάς, ως άνθρωποι, δεν είναι, λοιπόν, μόνο στην παιδική μας ηλικία, δεν είναι μόνο στην εμβρυϊκή μας ζωή, δεν είναι μόνο στην περί τη σύλληψη υγεία των γονέων μας αλλά εκτείνεται ακόμη πιο πέρα, στην υγεία των παππούδων και των γιαγιάδων μας. Αυτή, λοιπόν, είναι η «μεγάλη εικόνα» στην υγεία του ανθρώπινου γένους και αυτό έχει πολύ μεγάλη σημασία τόσο για την θέσπιση προληπτικών προγραμμάτων παρέμβασης αλλά και για την αναζήτηση των αιτιών των νόσων.

Επιπλέον, μέσω της επιγενετικής, συμπεριφορές και πρακτικές επηρεάζουν τη συμπεριφορά του συστήματος στις εν δυνάμει μορφές του (απόγονοι). Με τη συστημική σκέψη και την επιγενετική είμαστε υπεύθυνοι όχι μόνο για τον εαυτό μας, αλλά και για την οικογένειά μας, για τον πλανήτη ολόκληρο. Για αυτό η συστημική σκέψη, που βλέπει τη «μεγάλη εικόνα» διδάσκει τον αλτροϊσμό και την αγάπη. Για αυτό η ιατρική υπό το πρίσμα της συστημικής σκέψης είναι αλτροϊστική και γεμάτη ενσυναίσθηση.

Συμπερασματικά, η επιγενετική αποτελεί ένα φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από αναδυόμενη αυτό-οργάνωση, η οποία περιλαμβάνει μη γραμμικές αλληλοσυσχετίσεις, πολύπλοκους βρόχους ανατροφοδότησης, κατανεμημένα δίκτυα, top-down causation και άλλους όρους-έννοιες προσηνείς προς τη θεωρία των πολύπλοκων προσαρμοστικών συστημάτων. Στην καρδιά των ευκαρυωτικών κυττάρων βρίσκεται η χρωματίνη, με χαρακτηριστική δόμηση, οργάνωση και δυναμική. Η επιγενετική παρέχει αξιοσημείωτα παραδείγματα για το πώς η γενετική bottom-up και η επιγενετική top-down αιτιότητα αναμιγνύονται στα ζώντα συστήματα.



Schematic of environmental effects of epigenetics promoting disease etiology or phenotypic variation to influence evolution (Skinner 2014)

Συστημική Σκέψη στη σύγχρονη Ιατρική

Μεθοδολογικές προσεγγίσεις κατά τη λήψη ιατρικών αποφάσεων: πορεία προς τη συστημικότητα

Εμπειρική Ιατρική

Έως τα μέσα του 20^{ου} αιώνα η εφαρμοζόμενη θεραπεία στην ιατρική εξαρτιόταν από τα δεδομένα παρατήρησης και την κλινική εμπειρία. Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν δεδομένα για τους λεπτομερείς μοριακούς μηχανισμούς της κάθε νόσου, οι κλινικοί ιατροί ελάμβαναν αποφάσεις για θεραπείες βασισμένοι στις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines), οι οποίες με τη σειρά τους εκπορεύονταν από την πρακτική και την εμπειρία. Το είδος και η βαρύτητα των συμπτωμάτων καθόριζαν την επιλογή της θεραπείας, συχνά ακόμη και πριν την εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης, η αναμονή της οποίας ενδεχομένως οδηγούσε σε επιδείνωση της κλινικής εικόνας (χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος πριν την πλήρη ταυτοποίηση του υπεύθυνου λοιμογόνου παράγοντα, προκειμένου να προληφθούν ενδεχόμενες επιπλοκές από την καθυστερημένη διάγνωση, λαμβάνοντας, ωστόσο, το ρίσκο των ανεπιθύμητων ενεργειών από μια θεραπεία που μπορεί να τελικά να αποδεικνύονταν αχρείαστη ή άστοχη). Αυτή η πρακτική βασιζόταν σε παρατηρήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων στο συνολικό πληθυσμό και όχι σε μεμονωμένα άτομα. Ο ιατρός ήταν ο πρωταγωνιστής στη λήψη της απόφασης, ο οποίος λάμβανε εξ' ολοκλήρου το ρίσκο της εκτίμησης της αναλογίας κινδύνου-οφέλους. Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας προσέγγισης είναι σε όλους γνωστά: υπερσυνταγογράφηση φαρμάκων, ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία (ειδικά στην περίπτωση των αντιβιοτικών), δυσκολίες

αντιμετώπισης των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή, ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και επιπλοκές λόγω καταστάσεων ειδικών για κάθε ασθενή.

Επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική (Patient Centered Medicine)

Το 1937 ο Αλέξανδρος Καββαδίας (1884-1971), Έλληνας ιατρός, είχε προτείνει τον όρο «Νεοϊπποκρατισμός» (neohippocratism), θέλοντας να δηλώσει την ανάγκη επιστροφής στο Ιπποκρατικό πνεύμα, δηλαδή στη θεώρηση του αρρώστου από άποψη τόσο σωματική όσο και ψυχοκοινωνική. Ειδικότερα, ο Καββαδίας είχε τονίσει πως «είναι ο άρρωστος, όχι η νόσος, που αποτελεί το επίκεντρο του ενδιαφέροντος. Η θεραπεία γίνεται βιολογική, εξατομικευμένη» (Cawadías 1937).

Τη θεώρηση του αρρώστου ως επίκεντρο της άσκησης της Ιατρικής πρεσβεύει και η καλούμενη «επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική» ή «Ιατρική με επίκεντρο τον άρρωστο» (patient centered Medicine). Ο όρος «Ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο» προτάθηκε το 1969 από τη Βρετανίδα ψυχαναλύτρια Enid Balint (1903-1994), η οποία πρότεινε την εξέταση του προσώπου στο σύνολό του, ώστε να προκύψει μία συνολική διάγνωση (Balint 1969). Σήμερα, ως Ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο ορίζεται ο τρόπος άσκησης της Ιατρικής κατά τον οποίο ο ιατρός επιδιώκει να κατανοήσει τις νόσους με τον τρόπο με τον οποίο τις αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι ασθενείς, δηλαδή, να κατανοήσει τις ανησυχίες τους, τις προτεραιότητές τους, τις ψυχολογικές τους ανάγκες, να διεισδύσει γενικότερα στον κόσμο τους (Bardes 2012). Πρόκειται, επομένως, για μια αντίληψη για τη σχέση ιατρού-ασθενούς, που ουσιαστικά ανταποκρίνεται στο κίνημα της διεκδίκησης των δικαιωμάτων του ασθενούς. Η παραδοσιακή πατερναλιστική σχέση αντικαθίσταται από μία σχέση συνεργασίας (partnership): ο ιατρός και ο ασθενής αποφασίζουν από κοινού για το ποια γραμμή θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση των προβλημάτων της υγείας του δεύτερου (Coulter 1999). Η πληροφόρηση και η τελική απόφαση είναι δύο διαφορετικοί παράγοντες, ο συνδυασμός των οποίων αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία και παίζει σημαντικό ρόλο στη σχέση γιατρού-ασθενή. Στις μέρες μας οι χρόνιες παθήσεις επικρατούν και ως εκ τούτου ο γιατρός έχει να συμβάλει στη δρομολόγηση της πορείας του ασθενούς περισσότερο, από το να θεραπεύσει οξείες καταστάσεις. Αντίστοιχα, για τους ασθενείς η ασθένεια δεν είναι μια παροδική κατάσταση, αλλά κομμάτι της ζωής τους, με αποτέλεσμα η σχέση γιατρού-ασθενή να είναι σχεδόν μόνιμη. Σημαντικό στοιχείο στη σχέση αυτή είναι το γεγονός ότι ο μεν γιατρός γνωρίζει το είδος της θεραπείας που θα βελτιώσει την υγεία του ασθενούς, ο δε ασθενής από τη μεριά του γνωρίζει ποιες βελτιώσεις και πώς επηρεάζουν την καλή και λειτουργική προσωπική του ζωή, ανάλογα με τις εμπειρίες, τα συναισθήματα, τους φόβους, τις ελπίδες και τις επιθυμίες του. Για ένα καλό αποτέλεσμα είναι απαραίτητος ο συνδυασμός και των δύο παραγόντων. Το εξουσιαστικό πρότυπο σχέσης αφήνει τον ασθενή παντελώς έξω και αμέτοχο στη θεραπευτική του πορεία, να ακολουθεί μηχανικά τους κανόνες και τις οδηγίες που του επιβάλλονται. Το μοντέλο πληροφόρησης αντίθετα αδρανοποιεί κατά κάποιο τρόπο το γιατρό. Η συνεργασία γιατρού-ασθενή δε σημαίνει ότι ο μεν γιατρός ανταλλάσσει γνώσεις και ο ασθενής αξίες και προτιμήσεις, αλλά ότι και οι δύο επικοινωνούν και στα δύο επίπεδα χωρίς ο γιατρός να επιβάλλει τις πεποιθήσεις και τις αξίες του, αντίθετα σεβόμενος τις αντίστοιχες αξίες και πεποιθήσεις του ασθενή φθάνουν μαζί σε μια τελική απόφαση η οποία ευνοεί εξ' ολοκλήρου τον ασθενή.

Τον Ιούνιο του 1993 ένας ασθενής έγραψε στο Newsweek ανοιχτή επιστολή στο χειρουργό του, στην οποία μεταξύ άλλων, γράφει: «Γιατρέ, ασχολείστε καθαρά με τη βιολογία της ζωής και μόνο, δεν ενδιαφερθήκατε καθόλου για τους φόβους μου ή για το πώς αισθάνομαι. Η ικανότητα του γιατρού να πλησιάσει έναν ασθενή, βοηθά στην ενεργοποίηση του αμυντικού του συστήματος. Θετικά συναισθήματα, όπως αγάπη, ελπίδα, αποτελούν πλέον βιοχημικές πραγματικότητες. Νομίζω, γιατρέ, ότι έχετε υπερεκτιμήσει τη θεραπευτική δύναμη της διανόησης. Συμπόνια δε σημαίνει απλώς κρατάω το χέρι του ασθενούς, σημαίνει καλή ιατρική. Υπάρχει μια καινούργια λέξη για μένα, που μόλις έμαθα, «νευροψυχοανοσοβιολογία», που σημαίνει ότι το μυαλό, το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα συνεργάζονται. Με άλλα λόγια, σημαίνει το βαθμό στον οποίο *τα συναισθήματα μετατρέπονται σε βιολογία*» (Kramer 1993).

Ιατρική Βασισμένη σε Ενδείξεις (Evidence-based Medicine) & Κατευθυντήριες Οδηγίες

Βελτιωμένη εκδοχή της εμπειρικής ιατρικής είναι η ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις (Evidence-based Medicine), η οποία προέκυψε με την έκρηξη της επιστήμης της Πληροφορικής και τη δυνατότητα εύκολης αναζήτησης ευρείας γκάμας ιατρικών δεδομένων, ώστε έγινε εφικτή η διατύπωση κάθε φορά Κατευθυντήριων Οδηγιών (guidelines) για συγκεκριμένες παθήσεις (Μουντοκαλάκης 2015).

Ο όρος «evidence based medicine» εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1992, σε ένα άρθρο που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό JAMA (Evidence-Based Medicine Working Group 1992), με συγγραφείς μια πολυμελή ομάδα, κύριο κορμό της οποίας αποτελούσαν κλινικοί επιδημιολόγοι του Πανεπιστημίου MacMaster του Τορόντο. Οι συγγραφείς χαρακτήριζαν την EBM ως «μία νέα προσέγγιση στη διδασκαλία της άσκησης της Ιατρικής», όμως διέβλεπαν ήδη την ανάδυση ενός νέου προτύπου για την άσκηση της Ιατρικής στην πράξη και τελικά το 1996 δημοσίευσαν ένα νέο άρθρο για το «τι είναι και τι δεν είναι η EBM» (Sackett et al 1996).

Κοινό χαρακτηριστικό των μελετών από τις οποίες προέρχονται οι ενδείξεις στην EBM είναι η ύπαρξη καταληκτικών σημείων (end points), π.χ., θάνατος, νόσος, αναπηρία, εισαγωγή σε νοσοκομείο, κ.λπ. Οι μελέτες αυτές διακρίνονται σε: α) *μελέτες παρατήρησης* (observational) ή *επιδημιολογικές μελέτες*, δηλαδή, μελέτες χωρίς παρέμβαση και σε β) *μελέτες που διεξάγονται με παρέμβαση (πειραματικές)* εκ μέρους του ερευνητή (Epidemiology series 2002). Οι μελέτες παρατήρησης είναι δύο ειδών: α) *μελέτες κοόρτης* (cohort, από τη λατινική λέξη cohors, που ήταν το όνομα μονάδας της ρωμαϊκής λεγεώνας και παραπέμπει σε πορεία προς τα εμπρός), γνωστές και ως προοπτικές μελέτες, κατά τις οποίες δύο ομάδες ατόμων με κοινά χαρακτηριστικά, αλλά διαφορετικούς παράγοντες έκθεσης (π.χ. καπνιστές και μη καπνιστές), παρακολουθούνται προοπτικά στο χρόνο για να διαπιστωθεί σε ποια από τις δύο θα παρατηρηθεί συχνότερα το καταληκτικό σημείο (π.χ. καρκίνος του πνεύμονα), και β) *μελέτες ασθενών-μαρτύρων* (case-control) ή *αναδρομικές μελέτες*, που ανατρέχουν στο παρελθόν για την αναζήτηση πληροφοριών σχετικών με παράγοντες έκθεσης (π.χ. κάπνισμα) για δύο ομάδες ατόμων, οι οποίες διαφέρουν μόνο ως προς το υπό διερεύνηση καταληκτικό σημείο (π.χ. καρκίνο του πνεύμονα).

Η κυριότερη από τις μελέτες παρέμβασης είναι η *τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη* (που περιλαμβάνει, δηλαδή, ομάδα ελέγχου, σύγκρισης) κλινική μελέτη (randomized control trial, *RCT*). Η ύπαρξη ομάδας ελέγχου (control) εξασφαλίζει στη μέθοδο την απαραίτητη αντικειμενικότητα, την εξουδετέρωση, δηλαδή, της πιθανότητας προκατάληψης (bias), σε αντιδιαστολή με την προσωπική εμπειρία, η οποία δεν επιτρέπει μια τέτοια σύγκριση (ο ιατρός που ισχυρίζεται ότι χορηγεί αντιβιοτικά σε όλους τους ασθενείς του με αμυγδαλίτιδα και οι ασθενείς του «πάνε καλά», δεν είναι σε θέση να απαντήσει στο ερώτημα, πόσοι από τους ασθενείς του θα «πήγαιναν καλά» αν δεν τους είχε χορηγήσει αντιβιοτικά). Η *τυχαιοποίηση* (randomization), δηλαδή η κατανομή των συμμετεχόντων στην έρευνα σε ομάδες με τη βοήθεια στατιστικά παραγόμενων πινάκων τυχαίων αριθμών, εξασφαλίζει την ισότιμη κατανομή στις ομάδες ατόμων με διαφορετικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, παράγοντες κινδύνου, συννοσηρότητα κ.λπ). Τέλος, σε κάθε *RCT* έχουν προσδιοριστεί εκ των προτέρων τα κριτήρια επιλογής των ατόμων που θα συμμετέχουν στην έρευνα και τα καταληκτικά σημεία. Στα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης, το εύρος των πιθανών εκβάσεων, όπως εκφράζεται με το στατιστικό όριο «όρια αξιοπιστίας» (confidence interval), είναι τόσο μικρότερο, όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του στατιστικού δείγματος (sample size), δηλαδή ο αριθμός των ατόμων που περιλαμβάνει η μελέτη. Η αύξηση του στατιστικού δείγματος επιτυγχάνεται με τη διεξαγωγή της ίδιας μελέτης σε περισσότερα από ένα κέντρα (πολυκεντρική μελέτη) ή εκ των υστέρων, με τη μέθοδο της *μετα-ανάλυσης*. Η μετα-ανάλυση είναι η στατιστική μέθοδος η οποία επιτρέπει την ελάττωση των ορίων αξιοπιστίας μέσω της αύξησης του στατιστικού δείγματος, που επιτυγχάνεται με τη συνολική επεξεργασία των αποτελεσμάτων ομοειδών κλινικών μελετών.

Η εφαρμογή της EBM οδηγεί μέσω της αξιολόγησης των ενδείξεων, στη διατύπωση οδηγιών προς τους ασκούντες την Ιατρική στην πράξη. Αυτές είναι οι *κατευθυντήριες οδηγίες* (guidelines). Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες βαθμολογούν τις συστάσεις με βάση την ισχύ των ενδείξεων πάνω στις οποίες βασίζονται. Ως ισχυρότερες ενδείξεις θεωρούνται οι προερχόμενες από μεγάλες, καλά σχεδιασμένες *RCT* ή μετα-αναλύσεις πολλών *RCT*. Μικρότερη ισχύ διαθέτουν οι ενδείξεις από μελέτες παρατήρησης (κούρτης και ασθενών-μαρτύρων) και κατά πολύ μικρότερη εκείνες που προέρχονται από κλινικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση ή χωρίς ομάδα σύγκρισης, από σειρές ή περιγραφές περιπτώσεων ή από τη γνώμη ειδικών.

Η EBM υποβαθμίζει τη σημασία της διαίσθησης, της μη συστηματικής κλινικής πείρας και της παθοφυσιολογικής λογικής ως επαρκών βάσεων για τη λήψη κλινικών αποφάσεων και δίνει έμφαση στην εξέταση των ενδείξεων που προέρχονται από κλινική έρευνα (Evidence-based Medicine Working Group 1992). Η EBM έχει κατηγορηθεί ότι «δένει τα χέρια των ιατρών και αποστερεί από τους ασθενείς τις προσωπικές τους επιλογές», δηλαδή, αφενός περιορίζει την ελευθερία του ιατρού, αφετέρου δε λαμβάνει υπόψη τις προτιμήσεις του ασθενούς (DaCruz 2002; Cohen & Hersh 2004). Ωστόσο, οι υποστηρικτές της αναφέρουν ότι οι αποφάσεις στην καθημερινή ιατρική πράξη εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση, όπως εκδηλώνεται στο συγκεκριμένο ασθενή, τις ικανότητες του κλινικού ιατρού, δηλαδή, την εκπαίδευση, την πείρα του και τα νοητικά του προσόντα, και τις

προτιμήσεις, τις αξίες και τη στάση ζωής του ασθενούς, δηλαδή λαμβάνονται υπόψη τελικά πολλοί παράγοντες (Haynes et al 2002).

Επιπλέον, στην καθημερινή ιατρική πράξη υπάρχουν ερωτήματα τα οποία δεν μπορούν να διερευνηθούν με RCT, ή, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που σχεδιάστηκαν για την απάντησή τους είναι αλληλοσυγκρουόμενα (Dearlove et al 1995). Μερικά παραδείγματα είναι η ορμονοθεραπεία υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, η επιλογή ανάμεσα στην στη συντηρητική θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυονάσης-2 και τη χειρουργική αντικατάσταση στις εκφυλιστικές αρθροπάθειες και η χειρουργική θεραπεία στην καλοήγη υπερπλασία του προστάτη ή την οσφυαλγία. Στις περιπτώσεις αυτές ο ιατρός καταφεύγει στην προσωπική του πείρα ή τη γνώμη των ειδικών, δηλαδή σε πηγές τις οποίες η EBM εξ' ορισμού απορρίπτει. Από την άλλη, οι RCT έχουν κατηγορηθεί ότι, ενώ τα αποτελέσματά τους προέρχονται από το συγκεκριμένο πληθυσμό που μελετά η κάθε μία (όπως ορίζεται από τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη), τα συμπεράσματά τους προεκτείνονται ώστε να ισχύουν και για το γενικό πληθυσμό. Το μεγαλύτερο, όμως, πρόβλημα με τις RCT είναι ο τρόπος διεξαγωγής τους και κοινοποίησης των αποτελεσμάτων τους στο ευρύ ιατρικό κοινό (Ioannidis 2014). Το ένα τρίτο αυτών των μελετών «χάνεται» επειδή δε δημοσιεύονται, ενώ υπάρχουν και RCT οι οποίες ούτε καν καταγράφονται. Αρκετές από αυτές που καταγράφονται, ουδέποτε περατώνονται, είτε επειδή οι ερευνητές δεν επιτυγχάνουν να εντάξουν σε αυτές επαρκή αριθμό ασθενών, είτε γιατί στη διάρκεια της διεξαγωγής τους προκύπτουν νέα δεδομένα σε σχέση με τις υπό έλεγχο θεραπείες. Εξ' άλλου το φαινόμενο της «προκατάληψης στη δημοσίευση» (publication bias) είναι ένα φαινόμενο όπου η πιθανότητα να δημοσιευθεί μία μελέτη με αρνητικά αποτελέσματα είναι πολύ μικρότερη σε σύγκριση με την πιθανότητα της δημοσίευσης μιας μελέτης με αποτελέσματα ευνοϊκά (Easterbrooke et al 1991). Όσο για τις δημοσιευμένες μελέτες, αρκετές από αυτές κατηγορούνται για το γεγονός ότι από τα αρχικώς προβλεπόμενα καταληκτικά τους σημεία, άλλα δεν ανακοινώνονται και άλλα «μαγειρεύονται», ώστε να προβάλλονται τα θετικά τους συμπεράσματα και να υποβαθμίζονται τα αρνητικά. Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες συχνά έχουν κατηγορηθεί ότι αποτελούν μέσο προώθησης προϊόντων φαρμακοβιομηχανιών που επιχορηγούν τη διεξαγωγή τους ή με τις οποίες οι συγγραφείς των κατευθυντήριων οδηγιών διατηρούν σχέσεις οικονομικής εξάρτησης.

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την πρακτική της EBM, έχουν προταθεί οι συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane Library, ως μία αξιόπιστη πηγή για την αναζήτηση ενδείξεων σε συνήθη ερωτήματα που απαντούν στην πράξη (Levin 2001). Επίσης, για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που δημιουργούνται από τον τρόπο διεξαγωγής των RCT και κοινοποίησης των αποτελεσμάτων τους έχουν προταθεί λύσεις, όπως η υποχρεωτική καταγραφή των διεξαγόμενων κλινικών μελετών σε βάσεις δεδομένων, ώστε να αποτρέπεται η απόκρυψη κλινικών μελετών που δεν καταλήγουν στα επιδιωκόμενα αποτελέσματα και η ελεύθερη πρόσβαση στα δεδομένα κλινικών μελετών μετά τη δημοσίευσή τους, ώστε να επιτρέπεται η εκ νέου ανάλυσή τους από διαφορετικούς ερευνητές (Krumholz & Peterson 2014). Όσο για τις κατευθυντήριες οδηγίες, η αναγνώριση των προβλημάτων που συνδέονται με τη σύνταξη και την εφαρμογή τους έχει οδηγήσει στην πρόταση

σειράς μεταρρυθμίσεων, όπως είναι η ενίσχυση των επιτροπών σύνταξή τους με τη συμμετοχή επιδημιολόγων, στατιστικολόγων και υπεύθυνων χάραξης πολιτικών υγείας, η καταγραφή των ενδεχόμενων διαφωνιών μεταξύ των μελών των επιτροπών στο τελικό κείμενο, η υποβολή του κειμένου των οδηγιών σε κρίση πριν από τη δημοσίευσή τους με τη διαδικασία που ακολουθείται και για τα υπόλοιπα δημοσιεύματα των επιστημονικών περιοδικών, η λεπτομερής αναφορά των οικονομικών σχέσεων των μελών των επιτροπών με τη φαρμακοβιομηχανία κ.ά. (Sniderman & Furberg 2009).

Το 2013 ειδικοί προσπάθησαν να θέσουν τις βάσεις για μία «αληθινή EBM», απαντώντας σε όλους τους παραπάνω προβληματισμούς και αναγνώρισαν την ανάγκη να εκλείψουν οι ιδιοτελείς μεσολαβητές, να υπάρχουν ανεξάρτητοι χρηματοδότες που να καταβάλλουν όλο και μεγαλύτερη προσπάθεια για την παραγωγή, τη σύνθεση και τη διάδοση κλινικών ενδείξεων υψηλής ποιότητας και ενδείξεων σχετιζόμενων με τη δημόσια υγεία, και το ερευνητικό πεδίο να γίνει ευρύτερο και διακλαδικό, ώστε να καλύπτει την εμπειρία του ασθενούς από τη νόσο του, την ψυχολογία της ερμηνείας των ενδείξεων, τη διαπραγμάτευση και τη μοιρασιά των ενδείξεων μεταξύ ιατρών και ασθενών, καθώς και την αποφυγή των δυσμενών συνεπειών της υπερδιάγνωσης (Greenhalgh et al 2014). Όσον αφορά, δε, τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι συστάσεις του Συμβουλίου της Ευρώπης είναι ότι όποιος παρέχει φροντίδα υγείας οφείλει να γνωρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με το επάγγελμά του και πρέπει να αποφασίζει ο ίδιος αν θα ακολουθήσει ή όχι τις συστάσεις μιας κατευθυντήριας οδηγίας σε μια συγκεκριμένη θεραπεία.

Έτσι, είναι φανερό η EBM απέχει από το να έχει συστημική ματιά.

Εξατομικευμένη («προσωποποιημένη») Ιατρική (Personalized Medicine)

Τα τελευταία χρόνια, ένας ακόμη όρος αναφέρεται στον άρρωστο ως πρόσωπο και ξεχωριστή οντότητα: πρόκειται για τον όρο «εξατομικευμένη» ή «προσωποποιημένη Ιατρική» (personalized Medicine). Στην ελληνική γλώσσα πιο δόκιμος όρος είναι η «εξατομικευμένη Ιατρική» (Μουντοκαλάκης 2019), καθώς σύμφωνα με το Νέο Ελληνικό του Εμμ. Κριαρά το ρήμα εξατομικεύω σημαίνει διαφοροποιώ κάτι ανάλογα με το πρόσωπο που αφορά.

Η εξατομικευμένη Ιατρική στηρίζεται στην ιδέα της «κατάλληλης θεραπείας, για τον κατάλληλο ασθενή, στην κατάλληλη στιγμή» (Schork 2015).

Ο όρος εμφανίστηκε για πρώτη φορά σε ένα άρθρο της 16-4-1999 της αμερικανικής οικονομικής εφημερίδας “The Wall Street Journal” με τίτλο «Νέα εποχή για την εξατομικευμένη Ιατρική» (New era of personalized medicine), το οποίο ανέφερε ότι «οι φαρμακευτικές εταιρείες ελπίζουν πως θα δημιουργήσουν ένα γονιδιακό χάρτη που θα αποτελέσει ένα νέο εργαλείο για την αποκάλυψη των μικρών εγγενών διαφορών που καθιστούν κάποια άτομα ιδιαίτερα ευπαθή σε ορισμένες νόσους. Ως εκ τούτου άφθονα εξατομικευμένα φάρμακα θα προκύψουν, τα οποία θα αποδώσουν τεράστια κέρδη τον επόμενο αιώνα».

Ακρογωνιαίο λίθο αυτής της προσέγγισης αποτέλεσε η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, η οποία οδήγησε με τη σειρά της σε σημαντική κατανόηση των μοριακών μηχανισμών διάφορων νόσων. Έγινε, επίσης, αντιληπτό ότι πολλές

νόσοι μπορεί να είναι ασυμπτωματικές και να μην εκδηλώνονται παρά μόνο όταν πλέον είναι πολύ αργά για οποιαδήποτε αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη διάγνωση μιας νόσου με βάση αξιόπιστους βιολογικούς δείκτες θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου, να αποτρέψει την επιδείνωσή της και να οδηγήσει σε βελτίωση της πρόγνωσης και της έκβασης αυτής, καθώς πλέον οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με βάση τα γενετικά τους χαρακτηριστικά (Auffray et al 2016).

Σύμφωνα με αυτήν την έννοια του όρου, η εξατομικευμένη Ιατρική συνδέεται με επιστημονικά πεδία, όπως η γενετική, η γονιδιωματική, η πρωτεϊνωματική (proteomics) και άλλες παρόμοιες τεχνικές της μοριακής βιολογίας (-omics) και θεωρείται μέσο για την πρόβλεψη της ατομικής ανταπόκρισης σε φάρμακα.

Ωστόσο, άλλοι χρησιμοποιούν τον όρο εξατομικευμένη Ιατρική με την ευρύτερη έννοια της απόδοσης σημασίας στις ανάγκες κάθε ξεχωριστού ασθενούς (Redecop & Mladsi 2013). Έτσι, αναγνωρίζεται η προσωποποιημένη αντιμικροβιακή θεραπεία (Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης & Γώγος 2019), ή η εξατομικευμένη αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνων όπως η υπέρταση (εξατομικευμένη αντιυπερτασική αγωγή) (Kochen et al 2016), ο διαβήτης (εξατομικευμένη μεταγευματική γλυκαιμία) (Mendes-Soares et al 2019) και η δυσλιπιδαιμία (εξατομικευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη μείωση της χοληστερόλης) (Peterson & Greenland 2019).

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας δίνει τον επικρατέστερο ορισμό για την εξατομικευμένη Ιατρική: Εξατομικευμένη Ιατρική είναι η μετάπτωση από την ενιαία προσέγγιση (“one size fits all” approach) της θεραπείας και της φροντίδας όλων των ασθενών που πάσχουν από συγκεκριμένη νόσο στη χρήση των νέων προσεγγίσεων που αποσκοπούν στην καλύτερη φροντίδα της υγείας των ασθενών και την επίτευξη άριστων εκβάσεων στη θεραπεία και την πρόληψη μέσω στοχευμένων (targeted) παρεμβάσεων, με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Τα ιδιαίτερα αυτά χαρακτηριστικά δεν περιορίζονται στο γενετικό υλικό (αν και σε αυτό έχει επικεντρωθεί το ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών), αλλά περιλαμβάνουν και το φαινότυπο (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή) και τον τρόπο ζωής. Μάλιστα, ορισμένες φαινοτυπικές αλλαγές, οι οποίες ονομάζονται επιγενετικές (epigenetic) μπορεί να μεταβιβάζονται και κληρονομικά, χωρίς ωστόσο να συσχετίζονται με μεταβολές σε αλληλουχίες του DNA. Αυτές θεωρείται ότι περιλαμβάνουν αλλαγές της χρωματίνης, όπως η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση της περιτύλιξης του DNA γύρω από ιστόνες και μπορεί να προκληθούν κατά την ενδομήτρια ζωή ή με την επίδραση διαιτητικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων και φαρμάκων ή ως αποτέλεσμα της γήρανσης (Harvey et al 2018; Heard & Martienssen 2014).

Σχέση της Εξατομικευμένης Ιατρικής με την Επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική

Ποια η σχέση της εξατομικευμένης Ιατρικής με την επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική; Πρόκειται για έννοιες αντίθετες ή δυνητικά συνεργικές; Με βάση δεδομένα της βιβλιογραφίας η εξατομικευμένη Ιατρική διακρίνεται από την επικεντρωμένη στον άρρωστο («το πρόσωπο») φροντίδα με κριτήριο τρεις ιδιότητες: α) τη βάση από την οποία ξεκινούν, β) τον τρόπο με τον οποίο ενεργούν και γ) το σκοπό τον οποίο επιδιώκουν (El-Alti et al 2019).

Η εξατομικευμένη Ιατρική έχει ως βάση το γενετικά μοναδικό άτομο, ενώ η βάση της επικεντρωμένης στον άρρωστο (ή στο «πρόσωπο») φροντίδας είναι το πολυσύνθετο ιδιαίτερο πρόσωπο.

Στην εξατομικευμένη Ιατρική η ενέργεια έγκειται στην εφαρμογή γενετικών πληροφοριών σε στοχευμένες παρεμβάσεις στον τομέα της πρόληψης και της θεραπείας, ενώ η επικεντρωμένη στον άρρωστο («πρόσωπο») φροντίδα ενεργεί μέσω της εξασφάλισης συνεργασίας και της μοιρασιάς της απόφασης μεταξύ ιατρού και ασθενούς.

Επίσης, σκοπός της εξατομικευμένης Ιατρικής είναι η επίτευξη βέλτιστης έκβασης, ενώ η επικεντρωμένη στον άρρωστο («πρόσωπο») φροντίδα αποσκοπεί στη χειραφέτηση του αρρώστου, την ενίσχυση της προσωπικότητάς του.

Τέλος, η εξατομικευμένη Ιατρική έχει ως αφετηρία το βιοϊατρικό μοντέλο και ως υπέρτατο στόχο την επίτευξη αποτελεσματικότητας μέσω της βελτιστοποίησης των βιολογικών παραμέτρων έκβασης. Από την άλλη, η επικεντρωμένη στον άρρωστο (ή το πρόσωπο) ιατρική φροντίδα ξεκινά από ένα έντονο ενδιαφέρον για τον άρρωστο και καταλήγει στη θεώρησή του ως ξεχωριστή πολυσύνθετη οντότητα.

Ωστόσο, και οι δύο προσεγγίσεις, τόσο η επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική όσο και η εξατομικευμένη Ιατρική, έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την απομάκρυνση από την τυποποίηση και τις ενιαίες κατευθυντήριες οδηγίες και την επιδίωξη της προσαρμογής της ιατρικής φροντίδας σε εξατομικευμένη στρατηγική.

Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine)

Εισαγωγή

Η εξέλιξη των τεχνολογιών υψηλής απόδοσης διευκόλυνε σημαντικά τη γενετική μελέτη των νοσημάτων, αφήνοντας, παράλληλα, σημαντικά περιθώρια ανάπτυξης κλινικών εφαρμογών (Chan & Ginsburg 2011; Benson 2016). Επίσης, οι τεχνολογίες υψηλής απόδοσης επέτρεψαν την ανάπτυξη πολλών άλλων omics, η αρχική σύλληψη των οποίων ανάγεται σε προσπάθειες του πρόσφατου παρελθόντος να εισάγουν ολιστικές προσεγγίσεις στη Βιολογία και την Ιατρική. Έτσι, από τις αρχές της δεκαετίας του '70 υπήρχε ενδιαφέρον προκειμένου οι μετρήσεις μεμονωμένων μεταβολιτών στα βιολογικά υγρά να αντικατασταθούν από τη συστηματική μελέτη ομάδων μεταβολιτών που χαρακτηρίζουν συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Η εποχή της σύγχρονης μεταβολομικής (metabolomics), όμως, ως της ποσοτικής μέτρησης της δυναμικής πολύ-παραμετρικής μεταβολικής απάντησης των ζώντων συστημάτων σε παθοφυσιολογικά ερεθίσματα ή γενετικές τροποποιήσεις (Nicholson et al 1999), ή, πιο απλά, ως της ολοκληρωμένης ποσοτικής ανάλυσης όλων των μεταβολιτών που υπάρχουν σε ένα σύστημα (Fiehn 2001), δεν έμελλε να εγκαινιαστεί πριν από τις αρχές του αιώνα. Κατά την ίδια έννοια, η *φαρμακογενετική* (pharmacogenetics) ως η μελέτη της οφειλόμενης σε κληρονομικούς παράγοντες μεταβλητότητας στην απόκριση στα φάρμακα, δε θα μπορούσε να εξελιχθεί σε *φαρμακογονιδιωματική* (pharmacogenomics), αν δεν είχε μεσολαβήσει η ανάπτυξη και πρόοδος της γονιδιωματικής (Nebert 1999). Η εμφάνιση αυτών των νέων omics εγκαινίασε τη λεγόμενη μεταγονιδιωματική εποχή (post-genomics era).

Η γονιδιωματική μετεξέλιξη της Ιατρικής, την οποία υποσχόταν ο παραπάνω μετασχηματισμός της Βιολογίας, θεωρήθηκε αρχικά ότι θα είχε πολύ μεγαλύτερη δυναμική από εκείνη που προκάλεσε η εφαρμογή της αντισηψίας και η χρήση των αντιβιοτικών. Εντούτοις, η αλλαγή του αιώνα βρήκε την Ιατρική των ανεπτυγμένων χωρών ανέτοιμη και ανίκανη να απορροφήσει τα επιτεύγματα της σύγχρονης βιολογικής έρευνας, σε έκταση και βάθος αντίστοιχου του κόστους τους. Η Βασισμένη σε Ενδείξεις Ιατρική (Evidence-Based Medicine) και η μεταφραστική έρευνα (translational research) πολύ συχνά αποτυγχάνουν να «μεταφράσουν» τη βιολογική έρευνα σε ιατρική πρακτική, να υποδείξουν θεραπείες εναρμονισμένες στις ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών και, εν τέλει, να αποδώσουν στην υγεία τα χειροπιαστά οφέλη που υπόσχονται (Nasi & Ioannidis 2015). Πολύ συχνά η εγκυρότητα των κλινικών δοκιμών είναι μικρή και η εμπειρική, βασισμένη στην κανονικότητα, προσέγγιση της αιτιότητας των νόσων είναι ανεπαρκής σε πολλές περιπτώσεις όταν εφαρμόζεται στον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Π.χ. στις ΗΠΑ, όσον αφορά τα 10 πρώτα σε συνολικό κόστος κατανάλωσης φάρμακα, η αναλογία των ασθενών που ωφελούνται από τη χρήση τους έναντι εκείνων που αποτυγχάνουν, κυμαίνεται μεταξύ 1/3 και 1/24 (Schorck 2015). Διαφορετικά, το 90% των φαρμάκων υπολογίζεται ότι είναι αποτελεσματικά μόνο στο 40% περίπου των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν δυνητικώς φάρμακα για τους περισσότερους ασθενείς, ωστόσο η Ιατρική δεν έχει τον τρόπο να προσδιορίσει πάντοτε σε ποιους από αυτούς είναι αποτελεσματικά και πότε.

Οι λόγοι που οδήγησαν την Ιατρική σε αυτήν την κρίση είναι ασφαλώς αρκετά σύνθετοι. Σημαντική ευθύνη, όμως, έχει και αυτή η ίδια η εσωτερική λειτουργία της Ιατρικής, που βασίζεται στα συμπτώματα του ασθενούς, στη διάγνωση και την απάντηση, στη συνέχεια, της νόσου σε μια θεραπεία που χορηγείται μετά από σύγκριση των συμπτωμάτων και της διάγνωσης με εκείνα ενός «αντιπροσωπευτικού» πληθυσμού (NRC US 2011). Αναφορικό πλαίσιο της όλης διαδικασίας αποτελεί η ταξινόμηση των νόσων: το ενιαίο σύστημα ταξινόμησης των νόσων που χρησιμοποιείται σήμερα σε όλα τα επίπεδα της Ιατρικής, το International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), δεν είναι δυνατό να καλύπτει ικανοποιητικά όλες τις ανάγκες της Ιατρικής και των υπηρεσιών παροχής υγείας (Song et al 2015). Η συγκεκριμένη ταξινόμηση των νόσων έχει διαμορφωθεί με βάση τα συμπτώματα, την ιστοπαθολογία των πασχόντων ιστών και κυττάρων, όπως και άλλα εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα. Είναι ευνόητο πως δεν ενσωματώνει τα εκάστοτε μοριακά δεδομένα, την ετερότητα του κάθε ασθενούς, την πολυπλοκότητα και τη μεταβλητότητα του οργανισμού, ούτε και τις περιβαλλοντικές ή/και τις κοινωνικές μεταβλητές που επηρεάζουν την εμφάνιση της κάθε νόσου. Επίσης, δε λαμβάνει υπόψη τις σχέσεις μεταξύ των νοσημάτων, ούτε και τις σχέσεις μεταξύ των νοσημάτων και διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων. Πολλές νοσολογικές οντότητες με διαφορετικό μοριακό υπόστρωμα ταξινομούνται ως ένα νόσημα, και, αντίθετα, πολλά νοσήματα που παραμένουν ταξινομητικά διακριτά, έχουν κοινά μοριακά χαρακτηριστικά ή κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα όπου ένας φαινότυπος μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια, ή, άλλα παραδείγματα όπου μεταλλάξεις ενός γονιδίου μπορεί να οδηγούν σε διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους. Αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή που προκαλείται από τη δυσλειτουργία ενός συγκεκριμένου γονιδίου μπορεί να επηρεάζεται από το γονιδιακό

υπόστρωμα και τις περιβαλλοντικές εκθέσεις του ασθενούς, οδηγώντας σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις σε κάθε ασθενή.

Ο προβληματισμός που προκύπτει από τις παραπάνω διαπιστώσεις, υπαγόρευσε την ανάγκη μιας νέας προσέγγισης της προαγωγής της υγείας και της θεραπείας των νόσων, ικανής να απορροφήσει αποτελεσματικότερα τον τεράστιο όγκο των βιολογικών δεδομένων, με τα οποία εύκολα πλέον μπορεί να «περιγραφεί» σύγχρονος ασθενής.

Τελευταία, από το 2015, έχει προκύψει ένας καινούργιος όρος στο σχετικό πεδίο και αυτός είναι η Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine). (Η αλήθεια είναι ότι όλοι αυτοί ενδέχεται να επικαλύπτουν ο ένας τον άλλον ως ένα βαθμό και ουσιαστικά αντανακλούν τη φάση εξέλιξης του όλου θέματος κατά τη στιγμή της εμφάνισής τους). Ο όρος Ιατρική Ακριβείας προτάθηκε πρώτη φορά το 2011, σε μία συνεδρίαση μιας επιτροπής του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας των ΗΠΑ, που είχε ως αντικείμενο τη νέα ταξινόμηση των νόσων με βάση τις αλληλουχίες των ανθρώπινων γονιδίων κάθε ατόμου, από τον παθολογοανατόμο του Πανεπιστημίου του Stanford και μέλος της επιτροπής, τον Steve Galli (Olson 2017).

Στις 30 Ιανουαρίου 2015, ο πρόεδρος των ΗΠΑ Barack Obama κάλεσε στο Λευκό Οίκο ειδικούς στην Ιατρική, την Επιστήμη και την Τεχνολογία για να αναγγείλει τη δημιουργία της καλούμενης Πρωτοβουλίας για την Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine Initiative), με σκοπό την επιτάχυνση της βιοϊατρικής έρευνας και τη διάθεση στους κλινικούς ιατρούς νέων μέσων για την προσαρμογή των θεραπειών σε ατομικό επίπεδο.

Η Ιατρική Ακριβείας ορίζεται ως μια νέα προσέγγιση προαγωγής της υγείας και θεραπείας των νόσων που λαμβάνει υπόψη τις ατομικές διαφορές στα γονίδια, τα περιβάλλοντα και τον τρόπο ζωής, καθιστώντας εφικτό το σχεδιασμό στοχευμένων και υψηλής απόδοσης θεραπειών για τον καρκίνο, καθώς και άλλα νοσήματα (Gorski 2015). Πρακτικά, η Ιατρική Ακριβείας αναζητά την καλύτερη θεραπεία για κάθε ασθενή, ανάγοντάς τον σε ένα όσο το δυνατό ακριβέστερα προσδιοριζόμενο νοσολογικό φαινότυπο (Zhang 2015), ο οποίος αναδύεται μέσα από μια τεράστια δεξαμενή ολοκληρωμένων πολυεπίπεδων ογκωδών δεδομένων υγείας άλλων ασθενών αλλά και υγιών ατόμων. Έτσι, η διάγνωση σε αυτήν την περίπτωση δεν είναι μια αναφορική διαδικασία σε a priori προσδιορισμένες νοσολογικές οντότητες. Αντίθετα, είναι μια συγχρονική, δυναμική, μετα-νοσολογική αναγωγική διαδικασία, που μόνο με τη βοήθεια της Επιστήμης των Δεδομένων μπορεί να τεκμηριωθεί.

Η Ιατρική Ακριβείας στο βαθμό που εφαρμόζεται σήμερα μπορεί να περιγραφεί μέσα από τρεις εκδοχές της:

- Το φαινότυπο: Ο φαινότυπος είναι ένα παρατηρήσιμο χαρακτηριστικό της νόσου, όπως η μορφολογία του, η εξέλιξή του, τα βιοχημικά ή φυσιολογικά του γνωρίσματα, χωρίς αναφορά σε κάποιο μηχανισμό.
- Τον ενδότυπο (endotype): Οι ενδότυποι αντιπροσωπεύουν υποκατηγορίες μιας κλινικής οντότητας με διακριτό παθοφυσιολογικό μηχανισμό (Agache & Akdis 2016).

- Τους βιοδείκτες (biomarker): Οι βιοδείκτες είναι μετρήσιμες παράμετροι μιας βιολογικής κατάστασης που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των χαρακτηριστικών συγκεκριμένων υποκατηγοριών, παρέχοντας εκτίμηση ή πρόβλεψη φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογενετικών διεργασιών ή της απάντησης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (Martino et al 2015).

Σύγχρονοι στόχοι της Ιατρικής Ακριβείας στην κλινική πράξη είναι: α) η βελτίωση του συστήματος ταξινόμησης των νόσων, β) η πληρέστερη δυνατή παρακολούθηση των ασθενών με τη χρήση ψηφιακών τεχνολογιών, γ) ο προσδιορισμός των ενδοτύπων, δ) η αναγνώριση βιοδεικτών, και ε) η πρόβλεψη της απάντησης στη θεραπεία (Akdis & Ballas 2016).

Όμως, ποια η σχέση της εξατομικευμένης Ιατρικής (personalized Medicine) και της Ιατρικής Ακριβείας (Precision Medicine); Υπάρχουν διαφορές ως προς την ουσία τους ή πρόκειται για όρους παρόμοιους ή/και ταυτόσημους;

Η Γονιδιωματική συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό τόσο στην Ιατρική ακριβείας όσο και στην εξατομικευμένη Ιατρική και, επομένως, οι δύο προσεγγίσεις σχετίζονται στενά μεταξύ τους.

Από την άλλη, ακόμη και πολύ εξατομικευμένες πληροφορίες μπορεί να οδηγούν ή να μην οδηγούν σε βελτιωμένες εκβάσεις. Δηλαδή, η εξατομικευμένη Ιατρική μπορεί να μην είναι απόλυτα ακριβής για τον ασθενή.

Παρόμοια, είναι δυνατόν προσεγγίσεις του τύπου της Ιατρικής ακριβείας να βρίσκουν εφαρμογή στον πληθυσμό στο σύνολό του και άρα η Ιατρική ακριβείας να μην είναι εν τέλει εξατομικευμένη.

Τέλος, ενώ ο όρος εξατομικευμένη Ιατρική αναφέρεται στην προσαρμογή της θεραπείας στα ατομικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς, στην κυριολεξία δε σημαίνει τη δημιουργία φαρμάκων ή ιατρικών συσκευών μοναδικών για έναν άρρωστο: περισσότερο σημαίνει την ικανότητα κατανομής των ατόμων σε υποπληθυσμούς που διαφέρουν ως προς την ευπάθειά τους σε συγκεκριμένη νόσο ή την ανταπόκρισή τους σε συγκεκριμένη θεραπεία. Οι προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν, έτσι, να επικεντρώνονται σε εκείνους που θα ωφεληθούν, απαλλάσσοντας εκείνους που δε θα ωφεληθούν από περιττά έξοδα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Για αυτό το λόγο ο όρος Ιατρική ακριβείας είναι προτιμότερος από τον όρο εξατομικευμένη Ιατρική (ώστε να μην παρερμηνεύεται ο όρος εξατομικευμένος ως υπαινισσόμενος ότι για κάθε άτομο μπορούν να σχεδιαστούν μοναδικές θεραπείες) (National Research Council 2011).

Οι στοχευμένες θεραπείες (targeted therapies) συνιστούν τον ακρογωνιαίο λίθο της Ιατρικής της ακρίβειας.

Κύρια έμφαση στις εφαρμογές της Ιατρικής ακρίβειας και εξατομικευμένης Ιατρικής δίδεται στον καρκίνο (είτε πρόκειται για συμπαγείς όγκους, είτε για κακοήθη αιματολογικά νοσήματα). Η βασική αρχή είναι ότι με τη βοήθεια σύγχρονων τεχνικών Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, με τις οποίες αναλύεται η αλληλουχία των βάσεων του DNA, ανιχνεύονται στο αίμα, σε βιολογικά υγρά ή σε ιστούς, πρωτεΐνες (γενετικοί βιοδείκτες) που έχουν την ιδιότητα των βιοδεικτών (biomarkers) και επιτρέπουν τη λεπτομερέστερη ταξινόμηση καρκίνων του ίδιου ιστολογικού τύπου και το σχεδιασμό

φαρμάκων που στοχεύουν συγκεκριμένες γονιδιακές αλλαγές (targeted therapies). Τυπικό παράδειγμα αποτελεί ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα: με βάση την ιστολογική εικόνα, το νεόπλασμα διακρίνεται επιδερμοειδές, αδenoκαρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Παλαιότερα, με κριτήριο αυτή την ταξινόμηση, διαφοροποιούνταν ο επιπολασμός, η θεραπεία και η πρόγνωση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο. Σήμερα πλέον, η ανίχνευση διαφορετικών γονιδιακών αλλαγών έχει οδηγήσει στην έγκριση αντίστοιχων στοχευμένων θεραπειών (targeted therapies). Επίσης, άλλα είδη στοχευμένων θεραπειών στον καρκίνο είναι: θεραπείες που τροποποιούν την έκφραση γονιδίων, άλλες που αναστέλλουν τη μεταγωγή σήματος, άλλες που προάγουν την απόπτωση καρκινικών κυττάρων, άλλες που αναστέλλουν την αγγειογένεση, καθώς και ανοσοθεραπείες, ορμονοθεραπείες και χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και νανοσωματίων (nanoparticles) για τη μεταφορά τοξικών μορίων σε καρκινικά κύτταρα.

Ωστόσο υπάρχουν και πολλές μη νεοπλασματικές παθήσεις στις οποίες οι εφαρμοζόμενες θεραπείες μπορούν να θεωρηθούν ότι εντάσσονται στο πλαίσιο της Ιατρικής ακριβείας. Τέτοιες παθήσεις είναι η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η ευλογιά, η σχιζοφρένεια, η χρόνια νεφρική νόσος, η θρόμβωση, η στεφανιαία νόσος, ο HIV, η κυστική ίνωση, η αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, η συγγενής αμαύρωση του Leber, εθισμοί (κατάχρηση οινόπνευματων, διακοπή καπνίσματος), υπερλιπιδαιμία κ.ά. Στους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για να επιλεγούν στοχευμένες θεραπείες που καλύπτουν την ανάγκη συγκεκριμένων ασθενών, περιλαμβάνονται, εκτός από τους γενετικούς βιοδείκτες, και βιοχημικοί παράγοντες (π.χ η χοληστερόλη LDL, το ικό φορτίο για την ηπατίτιδα C και τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου HIV), αλλά και φαινοτυπικά ή ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά (Jameson & Longo 2015). Έτσι, η Ιατρική ακριβείας θα μπορούσε να ονομαστεί και «προσδιοριστική Ιατρική», με την έννοια ότι προσδιορίζει επακριβώς τον κάθε ασθενή, με τη βοήθεια γονιδιακών και μη γονιδιακών δεικτών (Μουντοκαλάκης 2019).

Πάντως, θα πρέπει να τονισθεί ότι η εκμετάλλευση των δυνατοτήτων που παρέχει η γενετική ανάλυση για ακριβή ταξινόμηση παθολογικών καταστάσεων και αντίστοιχες θεραπευτικές εφαρμογές, δεν είναι εφικτή σε όλες τις παθολογικές καταστάσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, των οποίων οι φαινότυποι είναι αποτέλεσμα του αθροίσματος πολλαπλών πολυμορφισμών, κάθε ένας από τους οποίους ασκεί σχετικά πολύ μικρή επίδραση στη γονιδιακή έκφραση και την πρόκληση νόσου (Humphries 2017). Για την αντιμετώπιση αυτής της δυσκολίας έχουν αναπτυχθεί συστήματα γενετικής βαθμολόγησης κινδύνου (genetic risk scores), που βασίζονται στο συνδυασμό εκατοντάδων χιλιάδων μεμονωμένων πολυμορφισμών νουκλεοτιδίων. Τα συστήματα αυτά, σε συνδυασμό με τα στοιχεία βαθμολόγησης κινδύνου που προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Μελέτη Framingham, συμβάλλουν στη βελτίωση του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου (Inouye et al 2018).

Όσον αφορά την Ελλάδα, το 2018, με πρωτοβουλία του Τομέα Έρευνας και Καινοτομίας του Υπουργείου Παιδείας, Έρευνας και Θρησκευμάτων και σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας, ιδρύθηκε το Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακρίβειας, το οποίο περιλαμβάνει 4 μονάδες: δύο στην Αθήνα, μία στη Θεσσαλονίκη και μία στο Ηράκλειο της Κρήτης. Στο δίκτυο συμμετέχουν κορυφαίοι εθνικοί, ερευνητικοί και

ακαδημαϊκοί φορείς που εξειδικεύονται στην έρευνα και τις κλινικές εφαρμογές από τα πεδία της Μοριακής Βιολογίας, της Ιατρικής και της Βιοπληροφορικής. Κύριος στόχος του Δικτύου είναι η διασύνδεσή του με το Δημόσιο Σύστημα Υγείας και η προσφορά σύγχρονων υπηρεσιών υγείας υψηλής ποιότητας στους πολίτες, αναβαθμίζοντας τη διάγνωση, την πρόβλεψη της έκβασης και τη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο.

Ιατρική ακριβείας και Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις (Evidence-based Medicine)

Πριν από την εξατομικευμένη Ιατρική και την Ιατρική ακριβείας είχε κάνει την εμφάνισή της η Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις (Evidence-based Medicine). Η Ιατρική ακριβείας και η Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις είναι αντίθετες μεταξύ τους; Η απάντηση είναι όχι. Στην πραγματικότητα, η Ιατρική ακριβείας δεν ανταγωνίζεται, αλλά, αντίθετα, συμπληρώνει την Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις (Chow et al 2018). Ισχυρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της σύμπραξής τους αποτελεί η συμβολή της Ιατρικής ακριβείας στην επιλογή ασθενών που εντάσσονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες, τον ακρογωνιαίο λίθο της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής, με βάση το γενετικό τους υπόστρωμα, προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων μέσων στοχευμένης θεραπείας (Μουντοκαλάκης 2019).

Διέπεται η Ιατρική ακριβείας από συστημική σκέψη;

Από την εποχή του Ιπποκράτη, η θεώρηση του ασθενούς ως προσώπου αποτελεί θεμελιώδη αρχή της Ιατρικής Ηθικής. Την άποψη ότι ο ασθενής αποτελεί ξεχωριστό πρόσωπο αποδίδει πληρέστερα η έννοια της «επικεντρωμένης στον άρρωστο Ιατρικής» (patient centered Medicine), παρά οποιαδήποτε άλλη από τις προσεγγίσεις που ήδη αναλύθηκαν. Στην «επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική» ο ασθενής αναγνωρίζεται ως συγκεκριμένη και μοναδική προσωπικότητα με τις δικές του προτιμήσεις, τις δικές του αρχές και τον δικό του τρόπο αντιμετώπισης καταστάσεων και ζητημάτων και με δικαίωμα συμμετοχής στη λήψη αποφάσεων που τον αφορούν. Είναι φανερό ότι με βάση τα προηγούμενα, η «επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική» διέπεται από συστημική σκέψη.

Από την άλλη, η εξατομικευμένη Ιατρική (personalized Medicine) αλλά και η Ιατρική ακριβείας είναι διαφορετικές, όπως αναφέρθηκε στη σχετική ενότητα: η εξατομίκευση δεν περιορίζεται σε ένα μοναδικό πρόσωπο, αλλά σε σύνολο ατόμων που ξεχωρίζουν από τους άλλους, επειδή διαθέτουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά (γενετικά ή/και φαινοτυπικά). Ως εκ τούτου, η «προσωποποιημένη Ιατρική» θα μπορούσε να είναι και απρόσωπη (Μουντοκαλάκης 2019).

Μπορεί η Ιατρική ακριβείας να συνυπάρξει με την επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική; Η απάντηση εδώ είναι καταφατική. Με τη διαφορά ότι για μεν την Ιατρική ακριβείας χρειαζόμαστε γενετιστές και μοριακούς βιολόγους, για δε την Ιατρική με επίκεντρο τον άρρωστο είναι απαραίτητοι κλινικοί ιατροί κατάλληλοι να αποτελέσουν πρότυπα για μίμηση (role models) από τους νεότερους συναδέλφους. Οι ιατρικές σχολές οφείλουν να μεριμνούν για τον εμπλουτισμό του διδακτικού-ερευνητικού τους δυναμικού και με τις δύο αυτές κατηγορίες επιστημόνων.

Ιατρική Συστημάτων (Systems Medicine)

Έγινε αντιληπτό, σύμφωνα με την προσέγγιση της εξατομικευμένης Ιατρικής και της Ιατρικής της ακριβείας, ότι ο κάθε ασθενής έχει ένα μοναδικό γενετικό υπόβαθρο. Ωστόσο, αυτό είναι μέρος μόνο της αλήθειας: κάθε ασθενής έχει ένα μοναδικό ιστορικό σε γενικότερο επίπεδο (από τις συνθήκες ανάπτυξης και διαβίωσής του, την έκθεση σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, τις διατροφικές του συνήθειες, τον γενικότερο τρόπο ζωής του και αντίδρασής του στα γεγονότα της ζωής έως τους κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες αλλά και το πολιτιστικό υπόβαθρο στο οποίο είναι εκτεθειμένος). Ως αποτέλεσμα, το κάθε άτομο παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ως προς το κυτταρικό μικροπεριβάλλον του, τη συμβιωτική χλωρίδα, τους μηχανισμούς άμυνας, την κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, τα επιγενετικά του χαρακτηριστικά, κ.ά. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες δρουν συνεργικά και δημιουργούν ένα μοναδικό εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον για το κάθε άτομο, το οποίο καθιστά το τελευταίο ευάλωτο ή μη σε διάφορες νόσους. Επιπλέον, η εκδήλωση, βαρύτητα και έκβαση της κάθε νόσου κάθε ασθενούς εξαρτώνται όχι μόνο από το μοναδικό εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον του κάθε ατόμου, όπως προαναφέρθηκε, αλλά και από τη συννοσηρότητα, την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην εφαρμοζόμενη θεραπεία (Federoff & Gostin 2009; Flores et al 2013).

Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι εξατομικευμένοι γονότυποι σχετίζονται με εξατομικευμένους φαινότυπους (Snyder et al 2009). Για να γίνουν, όμως, ορατές αυτές οι συσχετίσεις, πρέπει να κατανοηθούν πλήθος πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό (γενετικών, επιγενετικών, βιοχημικών, ανοσολογικών, περιβαλλοντικών, αναπτυξιακών και κοινωνικών). Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη αυτή είναι η ανάπτυξη αλληλεπιδράσεων και δικτύωσης ευρείας κλίμακας μεταξύ όλων των εμπλεκομένων: κλινικών ιατρών, μοριακών βιολόγων/γενετιστών, της ακαδημίας, της βιομηχανίας, της φαρμακοποιίας, αλλά και των τελικών αποδεκτών, δηλαδή, των ίδιων των ασθενών (Boissel et al 2005).

Αυτό είναι το κενό που προσπάθησε από τις απαρχές του 21^{ου} αιώνα να καλύψει η Ιατρική Συστημάτων. Η παρούσα πρόκληση είναι ο τεράστιος όγκος δεδομένων και πληροφοριών που έχουν προκύψει από τα σημεία διεπαφής των διαφορετικών επιστημονικών πεδίων, και ειδικά από τη βιολογία συστημάτων, να μπορέσουν να συσχετιστούν και να ενοποιηθούν μεταξύ τους με έναν ολοκληρωμένο και συστημικό τρόπο, ώστε να προκύψει η συνολική εικόνα και να αναπτυχθεί μία νέα, ολοκληρωμένη στρατηγική διάγνωσης και θεραπείας του κάθε μεμονωμένου ασθενούς (Chuang et al 2010). Η Ιατρική Συστημάτων αντιλαμβάνεται τον ανθρώπινο οργανισμό ως ένα πολυδιάστατο σύνολο δικτύων, ή, καλύτερα, ως μια πολυστρωματική διάταξη «δικτύου μέσα σε δίκτυο» και επιχειρεί να κατανοήσει τους κανόνες που διέπουν τη συλλογική συμπεριφορά αυτών των δικτύων (Vandamme et al 2013).

Η μοναδικότητα του κάθε ασθενούς στην Ιατρική Συστημάτων ορίζεται όχι μόνο με βάση το γονιδιακό του προφίλ (όπως προσδιορίζεται στην εξατομικευμένη Ιατρική) αλλά και από πολλές άλλες μοριακές παραμέτρους, οι οποίες συνδυάζονται με την ύπαρξη περιβαλλοντικών παραγόντων και των κλινικών χαρακτηριστικών του κάθε ατόμου, ώστε να προκύψει ένα ολοκληρωμένο προφίλ για κάθε ασθενή. Ιδανικά,

η Ιατρική Συστημάτων αποσκοπεί στη διατήρηση της ευεξίας του γενικού πληθυσμού, στην πρόβλεψη της μελλοντικής συμπεριφοράς ενός ανθρώπινου οργανισμού ως βιολογικού συστήματος (τάση προς ασθένεια και το είδος της τελευταίας) και αντιμετώπιση της νόσου στις απαρχές της, πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

Όλα τα παραπάνω ισχύουν όλο και περισσότερο σήμερα όπου η ιατρική καλείται να δώσει λύσεις στα χρόνια πολύπλοκα νοσήματα της σύγχρονης εποχής, στα οποία η αναγωγική σκέψη είναι ανεπαρκής (Federoff & Gostin 2009).

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό της Ιατρικής Συστημάτων (που αναδεικνύει το συστημικό της χαρακτήρα, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μεθοδολογικές προσεγγίσεις που αναφέρθηκαν) είναι η συμμετοχή και διαδραστικότητα των ασθενών με τους κλινικούς ιατρούς τους, ώστε να προκύψουν πληροφορίες που θα επηρεάσουν τη λήψη αποφάσεων εκ μέρους των ασθενών και έτσι οι ίδιοι οι ασθενείς να συμμετέχουν στη διατήρηση της ευεξίας τους, μέσω των αλλαγών του τρόπου ζωής τους (Hood 2013).

Η ευρωπαϊκή ομάδα ειδικών για το συντονισμό της Ιατρικής Συστημάτων σε ολόκληρη την Ευρώπη (CASyM – Coordinating Action Systems Medicine) το 2012 στις Βρυξέλλες έδωσε τον κάτωθι ορισμό για την Ιατρική Συστημάτων:

«Ιατρική Συστημάτων είναι η εφαρμογή των προσεγγίσεων της Βιολογίας Συστημάτων στην ιατρική θεωρία, έρευνα και πρακτική. Αυτό περιλαμβάνει την επαναλαμβανόμενη και αμφίδρομη ανάδραση μεταξύ των κλινικών ερευνών και της πρακτικής με υπολογιστική, στατιστική και μαθηματική πολυεπίπεδη ανάλυση και μοντελοποίηση των παθογενετικών μηχανισμών, της εξέλιξης και της υποτροπής των νόσων, της εξάπλωσης και της θεραπείας των νόσων, της θεραπευτικής ανταπόκρισης και των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως επίσης, της πρόληψης των νόσων, τόσο σε ατομικό επίπεδο (του κάθε ασθενούς ξεχωριστά) όσο και σε επιδημιολογικό επίπεδο. Ως αποτέλεσμα, η Ιατρική Συστημάτων αποσκοπεί στη μετρήσιμη βελτίωση της υγείας του ασθενούς μέσω συστημικών προσεγγίσεων και πρακτικών». (CASyM 2012).

Η Ιατρική Συστημάτων έχει ως κύρια περιοχή δράσης της τη λεγόμενη «Ιατρική P4». Η Ιατρική P4 είναι ένα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης που εμπεριέχει τα χαρακτηριστικά της πρόγνωσης (*predictive*), της πρόληψης (*preventive*), της εξατομίκευσης (*personalized*) και της συμμετοχής (*participatory*) (Flores et al 2013).

Ειδικότερα, η κατάλληλη συλλογή, αποθήκευση, προσβασιμότητα και αξιοποίηση της πλούσιας ιατρικής πληροφορίας θα μπορούσε να βελτιστοποιήσει τις ακόλουθες 4 κύριες κατευθύνσεις-στόχους (Flores et al 2013):

1. Πρόγνωση: Εάν η πολυεπίπεδη ιατρική πληροφορία συλλεχθεί και αξιολογηθεί με όσο το δυνατόν συστηματικότερο τρόπο, θα είναι εφικτό η διάγνωση μιας νόσου να γίνει σε πιο πρώιμο στάδιο. Αυτό σημαίνει ότι λιγότερες ή/και ηπιότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις (φάρμακα, χειρουργικές επεμβάσεις, κ.ά.) θα είναι απαραίτητες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα είναι μικρότερης έκτασης, η έκβαση των ασθενών θα είναι ευνοϊκότερη και τα οικονομικά της υγείας δε θα επιβαρύνονται.

2. Πρόληψη: Η κατάλληλη αξιοποίηση (συλλογή, ενοποίηση, μετα-ανάλυση, μετάδοση, ανταλλαγή) της συστηματοποιημένης ιατρικής πληροφορίας από όλους όσους εμπλέκονται στην αντιμετώπιση μιας νόσου (επαγγελματίες υγείας – κλινικοί ιατροί & λοιποί επιστήμονες - , ασθενείς, υγιής πληθυσμός, βιομηχανία, υπεύθυνοι για τη χάραξη πολιτικής) μπορεί να συντελέσει στη μείωση του επιπολασμού της νόσου στον πληθυσμό (παράδειγμα αποτελεί η μείωση της έκθεσης σε σχετικούς παράγοντες κινδύνου).
3. Εξατομίκευση: Η ταυτοποίηση των βιολογικών δεικτών που διαταράσσονται σε συγκεκριμένες ασθένειες είναι δυνατόν να οδηγήσει στην επιλογή συγκεκριμένων θεραπευτικών στόχων και συνεπακόλουθα στην εφαρμογή στοχευμένων στις ανάγκες του κάθε ασθενούς θεραπειών. Βεβαίως, αυτό προϋποθέτει ότι για κάθε ασθενή, βάσει του ιατρικού του φακέλου, θα συλλέγονται και θα αποθηκεύονται στο διηνεκές του χρόνου δεδομένα που θα αφορούν στο γονιδίωμα του, το μικροβίωμα του, τις αιματολογικές και λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις του, τα επιδημιολογικά του χαρακτηριστικά, τον τρόπο ζωής του, τις συνήθειες του κ.ά., με αποτέλεσμα τη δημιουργία βάσης δεδομένων σχετικά με την κατάσταση της υγείας του και τις νόσους του στη διάρκεια της ζωής του. Η διάγνωση και η θεραπεία με βάση τα συμπτώματα αντικαθίσταται από θεραπευτικές επιλογές με βάση τα κυτταρικά και μοριακά προφίλ των ασθενών.
4. Συμμετοχή: Η Ιατρική Συστημάτων είναι συμμετοχική. Αυτό σημαίνει ότι συμμετέχει ο τελικός αποδέκτης (αυτός είναι ο πολίτης γενικά – είτε είναι υγιής, είτε είναι ασθενής). Έτσι, η Ιατρική Συστημάτων είναι υπό αυτή την έννοια ολιστική και συστημική, καθώς συμμετέχουν όλοι οι εμπλεκόμενοι, ή, καλύτερα αφορά ολόκληρη την κοινωνία: η ιατρική παύει να εφαρμόζεται στους χώρους όπου παραδοσιακά χαρακτηρίζονται ως «ιατρικού» (νοσοκομεία, κλινικές) και επεκτείνεται στα σπίτια (στο κάθε σπίτι), καθώς κάθε πολίτης μπορεί να πραγματοποιήσει διαδικτυακή αναζήτηση προκειμένου να ενημερωθεί για κάποια πάθηση, αλλά και να ανταλλάξει πληροφορίες με το σύστημα υγείας (ώστε να λάβει υγειονομικές πληροφορίες και να τροποποιήσει εγκαίρως και αναλόγως τη συμπεριφορά του, να παραθέσει πληροφορίες προς το υγειονομικό σύστημα σχετικά με την υγεία του και να υποβοηθήσει την Ιατρική Συστημάτων να κατανοήσει την πολυπλοκότητα των νόσων – «expert patient» – Sacristan et al 2016), στους εργασιακούς χώρους, ακόμη και τα σχολεία. Έτσι, ο ασθενής στο νοσοκομείο ή γενικά στους χώρους υγειονομικής φροντίδας αποτελεί τη «μικρή εικόνα», ενώ η «μεγάλη-πλούσια-συστημική» εικόνα είναι η διατήρηση και ενίσχυση της ευεξίας από τα ίδια τα άτομα στα σπίτια και στους χώρους εργασίας τους (Flores et al 2013). Οι ενεργοί, ενημερωμένοι και δικτυωμένοι ασθενείς έχουν την ικανότητα να παρέχουν αφενός το μεγάλο όγκο δεδομένων που είναι απαραίτητος για να τροφοδοτηθεί η καινοτομία στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, και αφετέρου να συμβάλλουν στη μείωση της εμφάνισης των νόσων στο γενικό πληθυσμό, μέσω ενημέρωσης σχετικά με το πώς να επιλέγουν τρόπους ζωής που είναι ωφέλιμοι για την υγεία. Έτσι, η Ιατρική Συστημάτων δεν αντιμετωπίζει τους ασθενείς «ως συμμετέχοντες σε κλινικές δοκιμές», αλλά θεωρεί τους πολίτες σημαντικές συνεργάτες σε αυτή την

προσπάθεια. Κατά συνέπεια, αντί να έχουμε κλινικές μελέτες που βασίζονται σε δεδομένα από μικρές κοόρτες ασθενών, έχουμε δεδομένα που προκύπτουν από ολόκληρο τον πληθυσμό (Sacristan & Dilla 2015).

Η παράμετρος της συμμετοχής του ασθενούς έχει και μία ακόμη διάσταση: αυτή της αφηγηματικής ιατρικής, (Narrative-Based Medicine), που περιγράφεται παρακάτω.

Ο επιστήμονας ή ο κλινικός ιατρός που θα εφαρμόζει την Ιατρική Συστημάτων πρέπει να έχει εκπαίδευση σε ένα ευρύ φάσμα επιστημών, προκειμένου να είναι ικανός να ενοποιεί πληθώρα δεδομένων με ολοκληρωμένο τρόπο. Δηλαδή, θα πρέπει να είναι ικανός να βλέπει τη γενική εικόνα και να κατανοεί τις γενικές αρχές, τις οποίες μπορεί να εφαρμόσει ώστε να ανακτά και να χρησιμοποιεί διεπιστημονικές πληροφορίες από διάφορες βάσεις δεδομένων, σε αντίθεση με ό,τι ίσχυε για αρκετές δεκαετίες, όπου η επικρατούσα τάση για τους επιστήμονες και τους κλινικούς ιατρούς ήταν ο αναγωγισμός και η υπερεξειδίκευση. Έτσι, ένας ερευνητής θα μπορεί να κατανοεί την ιατρική και ένας κλινικός ιατρός θα κατανοεί την έρευνα, μέσα από κατάλληλη κατάρτιση σε διάφορα επίπεδα εκπαίδευσης. Για τον επιστήμονα του μέλλοντος, η ικανότητα εκτίμησης της πολυπλοκότητας ενός συστήματος, η κατανόηση των ιατρικών προβλημάτων και η δημιουργία και διαχείριση των σχετικών πληροφοριών θα καταστούν πιο σημαντικές από την υπερεξειδίκευση σε τεχνικές συστημικής ανάλυσης (Voit et al 2012).

Βεβαίως, κατά την εφαρμογή της Ιατρικής Συστημάτων εγείρονται διάφορα θέματα δεοντολογίας: ο βαθμός της ατομικής ευθύνης του ασθενούς στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη λήψη θεραπείας (Sacristan 2013; Sacristan & Dilla 2015; Sacristan et al 2016), ο κίνδυνος εφαρμογής ελέγχου αναπαραγωγής και η ολίσθηση σε «πρακτικές ευγονικής», η υποβάθμιση της ταυτότητας του ασθενούς στα γονίδια του, η καθιέρωση άκαμπτης γενετικής κοινωνικής ιεραρχίας στο πλαίσιο της εξατομίκευσης (Juengst et al 2012; McGowan et al 2014) και η ανησυχία σχετικά με την εμπιστευτικότητα και προστασία των πληροφοριών των ασθενών (Vinatzer et al 2019; McGuire et al 2008).

Η ανάπτυξη της Ιατρικής Συστημάτων μετατρέπει την αναγωγιστική και νοσο-κεντρική σκέψη(προς μία δυναμική ανθρωποκεντρική θεώρηση (Yan 2014). Αυτή η θεώρηση περιλαμβάνει τις έννοιες των πολύπλοκων, δυναμικών και προσαρμοστικών συστημάτων (complex adaptive systems – CASs) (η έννοια δυναμικός εδώ δηλώνει την ικανότητα για προσαρμογή) για την κατανόηση της υγείας και της ασθένειας μέσα από την ερμηνεία του ολοκληρωμένου μοντέλου «νου και σώματος» (Yan 2014). Έτσι, σημαντικές έννοιες στην Ιατρική Συστημάτων είναι (Yan 2017a):

- Η έννοια της «ανάδυσης» (emergence) συμπεριφορών ή συμπτωμάτων, ως αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας και των αλληλεπιδράσεων και διασυνδέσεων. Για παράδειγμα, η φλεγμονή θεωρείται κύριος παθογενετικός μηχανισμός σε ποικίλες νόσους, συμπεριλαμβανομένης των κατάθλιψης, του σακχαρώδη διαβήτη, των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου (Yan 2016). Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να είναι απόρροια πολλαπλών αλληλεπιδράσεων στον άξονα εντέρου (συμπεριλαμβανομένου του μικροβιώματος) – εγκεφάλου, δίχως

να μπορεί να ερμηνευτεί από τη δράση μίας μεμονωμένης κυτοκίνης ως φλεγμονώδους μορίου (Yan 2017b).

- Η έννοια της «προσαρμογής» (adaptation), η οποία είναι κριτικής σημασίας, ως απάντηση σε κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες stress, προκειμένου να διατηρηθεί η ψυχο-φυσιολογική συνοχή (Yan 2014). Σε παθολογικό επίπεδο, η προσαρμογή συχνά περιγράφει τη δυναμική διαδικασία που έπεται της έναρξης μιας νόσου. Επίσης, η πολλαπλή ανθεκτικότητα που παρουσιάζουν πολλοί μικροοργανισμοί στα αντιβιοτικά ή διάφορες μορφές καρκίνου σε ποικίλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων διεργασιών προσαρμογής (Avner et al 2012). Η αντιμετώπιση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η χρήση διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ώστε να αποφευχθεί η αντίσταση και άρα η προσαρμογή.
- Επιπρόσθετα, η «αυτό-οργάνωση» (self-organization & robustness) είναι κύρια χαρακτηριστικά των ζωντανών πολύπλοκων, δυναμικών και προσαρμοστικών συστημάτων (CASS) για τη διατήρηση της ομοιόστασης και της θεραπείας των νόσων (Yan 2014).
- Οι αλληλεπιδράσεις και οι διασυνδέσεις σε επίπεδο δικτύων (γονιδίων-κυττάρων-ανθρώπων-περιβάλλοντος) που αναφέρθηκαν προηγούμενα είναι αυτονόητο ότι προϋποθέτουν την έννοια της «μη γραμμικότητας» (nonlinearity), καθώς πολλές αλληλεπιδράσεις δεν έχουν γραμμικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η συνεχής αύξηση στη δόση ενός φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες, δίχως να συνοδεύεται από ανάλογη επιτυχή έκβαση.

Έχοντας κατά νου τις παραπάνω έννοιες, στόχος της θεραπείας δεν είναι απλά ορισμένα παθολογικά μόρια ή παθογόνοι μικροοργανισμοί ή κάποια καρκινικά κύτταρα. Ο θεραπευτικός στόχος μετασχηματίζεται και ουσιαστικά αφορά την αλληλεπίδραση ξενιστή-παθογόνου μικροοργανισμού, ή, στην περίπτωση του καρκίνου, αφορά τα φλεγμονώδη δίκτυα σε ποικίλα συστημικά επίπεδα, σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Τα δίκτυα είναι ιεραρχικά δομημένα και αποτελούνται από γονίδια, κύτταρα, ιστούς, όργανα, άτομα και πληθυσμούς που αλληλοσυνδέονται. Αυτές οι διασυνδέσεις οδηγούν στη δημιουργία των δικτύων. Οι διαδικασίες σε ένα επίπεδο επηρεάζουν ή προκαλούν την ανάδυση συμπτωμάτων ή/και συμπεριφορών σε άλλα επίπεδα (Govindaraju & Annaswamy 2015). Έτσι, η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress περιλαμβάνουν βρόχους ανατροφοδότησης που εμπλέκονται σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, από την αγχώδη διαταραχή έως τη γήρανση (Vida et al 2014). Ως εκ τούτου, η θεραπεία συνίσταται στην προαγωγή των αντιδράσεων αυτορρύθμισης και την ομαλοποίηση των νευροανοσολογικών λειτουργιών, ώστε να ανακουφιστεί το οξειδωτικό stress και να αποκατασταθεί η φλεγμονή. Συχνά, διαφορετικές νόσοι, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και προδιαθεσικούς/επιβαρυντικούς παράγοντες (στη συγκεκριμένη περίπτωση, μη υγιεινές διαιτητικές συνήθειες και τρόπος ζωής). Η χρόνια φλεγμονή είναι κοινός παθογενετικός μηχανισμός ποικίλων νόσων, όπως η παχυσαρκία, η χρόνια νεφρική νόσος, η νόσος Alzheimer, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος (Yan 2016). Η ίδια θεραπεία μπορεί να αποδεικνύεται αποτελεσματική

σε φαινομενικά ασύνδετες νόσους (π.χ. η IL1 στη θεραπεία τόσο της ουρικής αρθρίτιδας, όσο και σε καρδιακά νοσήματα ή στον καρκίνο) (Dinarelli 2011). Αντίστοιχα, διαφορετικοί συνδυασμοί φαρμάκων μπορεί να οδηγούν σε ίδια αποτελέσματα, ενώ ίδια θεραπευτικά πρωτόκολα ενδέχεται να οδηγούν σε διαφορετική έκβαση όταν εφαρμόζονται σε διαφορετικούς ασθενείς. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν σε στρατηγικές του τύπου «θεραπεύω την ίδια νόσο με διαφορετικό τρόπο» και «θεραπεύω διαφορετικές νόσους με παρόμοιο τρόπο» (“treating the same disease differently” and “treating different diseases in similar ways”).

Με βάση τα παραπάνω, η Ιατρική Συστημάτων κάνει τις ακόλουθες παραδοχές:

Πρώτον, η ίδια νόσος σε διαφορετικούς ασθενείς μπορεί να απαιτεί διαφορετική θεραπεία, εάν διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί. Έτσι, ατομικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, ο σωματότυπος, αλλά και η προσωπικότητα του ασθενούς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Δεύτερον, η ίδια νόσος στον ίδιο ασθενή μπορεί να απαιτήσει διαφορετική θεραπεία, σε διαφορετικά στάδια και χρονικές στιγμές.

Τρίτον, ακόμη και διαφορετικές νόσοι ή/και συμπτώματα στους ίδιους ή διαφορετικούς ασθενείς είναι δυνατόν να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς, π.χ. το ίδιο φλεγμονώδες «μονοπάτι» και κατά συνέπεια να θεραπεύονται χρησιμοποιώντας κοινά πρωτόκολα (Yan 2017a).

Αυτή η θεώρηση μετατοπίζει το κέντρο βάρους της Ιατρικής από την ασθενειο-κεντρική προσέγγιση της περίθαλψης προς την ανθρωποκεντρική φροντίδα, από τη θεώρηση “one-drug-fits-all” στο σχήμα “one gene-one disease-one drug”. Γίνεται προσπάθεια να αναζητηθεί η ρίζα του προβλήματος και στη συνέχεια να αποκατασταθεί η ανισορροπία στο ενοποιημένο σύστημα νου και σώματος. Η προσπάθεια ανάκτησης της βέλτιστης λειτουργίας των αυτορρυθμιστικών δικτύων σε διάφορα επίπεδα (τόσο χωρικά όσο και χρονικά) αποσκοπεί στην αποκατάσταση της ομοιόστασης και της δυναμικής ισορροπίας της υγείας (Goldman et al 2015).

Για παράδειγμα, το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι ένα οικοσύστημα που εμπλέκεται σε πολλές νευροανοσολογικές λειτουργίες, στην κάθαρση του οργανισμού από βλαβερά κύτταρα (π.χ. καρκινικά κύτταρα, τοξίνες) ή φάρμακα και στην κινητικότητα του εντέρου (Kanauchi et al 2013). Έτσι, το μικροβίωμα, μέσω του άξονα του εντέρου-εγκεφάλου, μπορεί να αποτελέσει στόχο θεραπείας για ένα εύρος φλεγμονωδών νόσων, με τη χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών (Elisei & de Castro 2017).

Επίσης, σήμερα είναι γνωστό ότι ανισορροπία σε μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αγγειακή καταστροφή και αποκατάσταση ευθύνεται για τα λεγόμενα νοσήματα φθοράς (διαβήτης, αθηροσκλήρυνση, νευροεκφυλιστικά νοσήματα, καρκίνος) και τη γήρανση γενικότερα. Πρώιμη ανίχνευση βιοδεικτών που σχετίζονται με αυτή την ανισορροπία και έγκαιρη, κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν την αποτελεσματικότερη μέθοδο αντιμετώπισης της συν-νοσηρότητας παρά η «απλή θεραπεία της αγγειακής νόσου» (Madonna et al 2016). Από την άλλη, σήμερα η έρευνα κινείται προς την κατεύθυνση χρήσης υπαρχόντων φαρμάκων πέρα από τις αρχικές θεραπευτικές τους ενδείξεις

(διεύρυνση των ενδείξεων χορήγησης) (Yan 2017b; Papanagnou et al 2017), ή προς την κατεύθυνση χρήσης συνδυασμού φαρμάκων (π.χ. σε περιπτώσεις καρκίνου), με σκοπό την αντιμετώπιση μεταλλάξεων, την αποφυγή ανάπτυξης αντίστασης στα φάρμακα, κ.ά. (Ryall & Tan 2015). Η εφαρμογή αυτών των πρακτικών οδηγεί σε εξοικονόμηση χρήματος αλλά και χρόνου, καθώς λιγότερες κλινικές δοκιμές θα γίνονται προκειμένου να ανακαλυφθούν νέα φάρμακα (Yan 2017b). Τέλος, στρατηγικές μεταφραστικής βιοπληροφορικής διευκολύνουν τη χαρτογράφηση δικτύων που αφορούν τα γονίδια και τα φάρμακα (Powell et al 2017), ενώ υπολογιστικές μέθοδοι που βασίζονται στη συστημική ανάλυση μπορούν να μοντελοποιήσουν δεδομένα μεγάλης κλίμακας που προέρχονται τόσο από τους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών όσο και από το προφίλ των νόσων και των αντίστοιχων φαρμάκων (Jadamba & Shin 2016).

Η ενσωμάτωση των εννοιών της «ανάδυσης», της «προσαρμογής και δυναμικότητας», της «μη-γραμμικότητας» και της «αυτό-οργάνωσης» στη συστημική θεώρηση της ιατρικής οδηγεί και σε μία πιο ολοκληρωμένη θεώρηση των εννοιών της πρόληψης και πρόγνωσης των νόσων: Ο πρώτος στόχος είναι η πρόληψη της εμφάνισης των νόσων, ειδικά στις ομάδες του πληθυσμού που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου ή άτομα με ισχυρή προδιάθεση προς κάποιες νόσους. Ο δεύτερος στόχος είναι η πρόληψη και πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου σε επόμενα στάδια (ή σε άλλες περιοχές του οργανισμού). Ο τρίτος στόχος είναι η αποτελεσματική παρακολούθηση, ώστε να προληφθεί έγκαιρη τυχόν υποτροπή ή επανεμφάνιση της νόσου (Yan 2017a).

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων, ο ανθρώπινος οργανισμός αλλά και κάθε κύτταρο ξεχωριστά θεωρείται ότι αποτελούν «πολύπλοκο, δυναμικό, προσαρμοστικό σύστημα» που περικλείει ποικίλα μοριακά δίκτυα και μηχανισμούς ανατροφοδότησης, η λειτουργία των οποίων σε κάθε χρονική στιγμή αναπαριστά τη δυναμική ισορροπία ανάμεσα στην υγεία και την ασθένεια. Στόχος είναι η ανίχνευση βιοδεικτών που θα αποτελούν μέτρο αυτής της δυναμικής ισορροπίας, των μηχανισμών ανατροφοδότησης και των μη-γραμμικών συσχετίσεων και όχι βιοδεικτών που θα αναπαριστούν ένα στατικό πορτραίτο της παρούσας κατάστασης (Vafae 2016). Και, καθώς, εκτός από το χώρο, ο χρόνος και ο ρυθμός είναι μεταβλητές μείζονας σημασίας στα πολύπλοκα συστήματα, η σύγχρονη Ιατρική Συστημάτων ενσωματώνει τις μεταβολές του ρυθμού (καρδιακού, εγκεφαλικού, κιρκάδιων κ.ά) στις αξιολογήσεις της. Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνουμε στοιχεία για τη «μεγάλη εικόνα» του συστήματος, από τη βιοενεργητική των μιτοχονδρίων έως τις νευροανοσολογικές λειτουργίες (Sturmberg et al 2015). Για παράδειγμα, η γήρανση σχετίζεται με απώλεια της μεταβλητότητας του ρυθμού, η οποία οδηγεί σε διαταραχή διαφόρων λειτουργιών, που ανιχνεύονται με τα διαγνωστικά test.

Ακολούθως, μπορεί να σχεδιαστούν ολοκληρωμένες παρεμβάσεις, βασισμένες σε αυτούς τους βιοδείκτες, που να περιλαμβάνουν αλλαγές τρόπου ζωής, ψυχοσωματική προσέγγιση, εξατομικευμένη διατροφή, κ.ά. (Yan 2012). Για παράδειγμα, συστατικά τροφών μπορεί να αλληλεπιδρούν με παράγοντες που έχουν δυνητικά προστατευτική επίδραση ενάντια στη φλεγμονή των νοσημάτων φθοράς και της γήρανσης (Szarc vel Szic et al 2015). Επιπλέον, οι κιρκάδιοι ρυθμοί έχουν προφανή

επίδραση στο μεταβολισμό των ξενοβιοτικών και στην διαδικασία αποτοξίνωσης του οργανισμού.

Χρονοβιολογία & Χρονοθεραπεία

Χρονοβιολογία

Κάθε οργανισμός έρχεται καθημερινά αντιμέτωπος με πλειάδα στρεσογόνων παραγόντων που απειλούν ή θεωρούνται ως απειλητικοί για την ομοιόστασή του. Για να ανταπεξέλθει στους παράγοντες αυτούς, ο κάθε οργανισμός έχει αναπτύξει ένα υψηλά συντηρημένο νευρο-ενδοκρινικό σύστημα, το σύστημα του στρες, το οποίο αποτελείται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τον υπομέλανα τόπο/αυτόνομο νευρικό σύστημα (Nicolaidis et al 2015; Chrousos & Gold 1992). Παράλληλα με την αντιμετώπιση των εξωγενών και ενδογενών στρεσογόνων ερεθισμάτων, η ομοιόσταση του οργανισμού θα πρέπει να διατηρείται και κατά τις εναλλαγές ημέρας/νύχτας. Για το σκοπό αυτό, ο κάθε οργανισμός έχει αναπτύξει ένα ακόμη υψηλά συντηρημένο σύστημα, το οποίο καλείται κερκάδιο σύστημα ή σύστημα των κερκάδιων ρυθμών (Nicolaidis et al 2014; Nicolaidis et al 2017). Το σύστημα αυτό αποτελείται από ένα κεντρικό βιολογικό ρολόι (central or master clock) που εντοπίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και από πολυάριθμα βιολογικά ρολόγια που εντοπίζονται στους περιφερικούς ιστούς (peripheral clocks). Το κεντρικό ρολόι επικοινωνεί και συγχρονίζεται με τα περιφερικά ρολόγια μέσω μοριακών μηχανισμών που είναι υπό διερεύνηση. Το κεντρικό βιολογικό ρολόι ρυθμίζει πολυάριθμες σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η εναλλαγή ύπνου-εγρήγορσης, η πρόσληψη τροφής, η κατανάλωση ενέργειας, η θερμορρύθμιση, η ομοιόσταση των υδατανθράκων, και η ρύθμιση της δραστηριότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Nicolaidis et al 2014; Nicolaidis et al 2017; Nader et al 2010; Challet 2013).

Τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μελέτες, έχει αποδειχθεί η συνομιλία του συστήματος του στρες με το σύστημα των κερκάδιων ρυθμών. Η διαταραχή της λειτουργίας του ενός συστήματος οδηγεί σε δυσλειτουργία του δεύτερου, και αντίστροφα (Nicolaidis et al 2017). Σε ό,τι αφορά το μεταβολισμό, η απώλεια της ρυθμικότητας/δραστηριότητας του κερκάδιου συστήματος και η περίσσεια των γλυκοκορτικοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν κοινές κλινικές εκδηλώσεις, όπως η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η κοιλιακή/σπλαγγνική παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση, καταδεικνύοντας την επικοινωνία των δύο συστημάτων σε επίπεδο φυσιολογικών λειτουργιών (Nader et al 2010). Κατά συνέπεια, οι άνθρωποι με χρόνια στρες, οι εργαζόμενοι κατά τη διάρκεια της νύχτας (rotating shift workers) και τα άτομα που εκτίθενται συχνά σε jetlag λόγω υπερατλαντικών ταξιδιών, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (Nicolaidis et al 2017). Σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, το χρόνια στρες μπορεί να

οδηγήσει σε αποσύνδεση του κερκάδιου συστήματος με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, σε μείωση της διακύμανσης μεταξύ των υψηλών συγκεντρώσεων της κορτιζόλης το πρωί και των χαμηλών συγκεντρώσεων της το βράδυ, καθώς και σε ανεπαρκή απάντηση στη δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης λόγω χρόνιας ενεργοποίησης των παρακοιλιακών πυρήνων που εκκρίνουν κορτικοτροπίνη (CRH) και βαζοπρεσσίνη (AVP) (Rosmond et al 1998). Υποθέτουμε ότι τα άτομα που εργάζονται το βράδυ και τα άτομα με συχνό jetlag ενδέχεται να έχουν μετατόπιση της φυσιολογικής καμπύλης των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης προς τα δεξιά (Nicolaidis et al 2017).

Στις σύγχρονες κοινωνίες η ρυθμικότητα του κερκάδιου συστήματος διαταράσσεται συχνά από κοινωνικές και επαγγελματικές υποχρεώσεις, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά και τους εφήβους. Στην παιδική και εφηβική ηλικία η παρατεταμένη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών και των μέσων κοινωνικής δικτύωσης έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή διάρκεια ή/και την κακή ποιότητα ύπνου, παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την παιδική παχυσαρκία (Fatima et al 2015; Firouzi et al 2014; Stoner et al 2016). Με τον όρο κοινωνικό jetlag (social jetlag) η επιστημονική κοινότητα όρισε τη διαφορά ανάμεσα στους φυσιολογικούς κερκάδιους ρυθμούς και στους κοινωνικούς ρυθμούς της καθημερινότητας (Wittmann et al 2006). Μετριέται με τη διαφορά στις ώρες ύπνου ανάμεσα στις εργάσιμες ημέρες και τις ημέρες αργίας (Roenneberg et al 2003). Το κοινωνικό jetlag έχει συσχετισθεί με ποικίλα προβλήματα, όπως προβλήματα συμπεριφοράς, υπνηλία, κακή ακαδημαϊκή επίδοση, καθώς και αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη και καρδιαγγειακά νοσήματα (Wong et al 2015; Doi et al 2015; Komada et al 2016). Μάλιστα σε μελέτη που αφορούσε παιδιά ηλικίας 8-10 ετών φάνηκε ότι για κάθε μία ώρα κοινωνικού jetlag παρατηρήθηκε 3% περισσότερο λίπος (Stoner et al 2018).

Χρονοθεραπεία

Ήδη από το 1980 μία επιστημονική έρευνα αποδείκνυε πως η χορήγηση κορτικοειδών για την καταπολέμηση του άσθματος τη νύχτα έχει αποτελεσματικότερη επίδραση στον οργανισμό των ασθενών.

Σήμερα είναι γνωστό πως κάποιοι ασθενείς που υποφέρουν από υπόταση πρέπει να παίρνουν τα φάρμακά τους τη νύχτα, προκειμένου να αποφύγουν την ανακοπή ή κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο τις πρωινές ώρες.

Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι η αντιπηκτική ουσία ηπαρίνη έχει μεγαλύτερη επίδραση τη νύχτα και πως οι κρίσεις άσθματος είναι πιο συχνές και πιο σοβαρές τις πρωινές ώρες.

Οι ειδικοί, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, επιχειρούν να εξασφαλίσουν την καλύτερη δυνατή ανταπόκριση του οργανισμού στα φάρμακα, μέσω της λεγόμενης χρονοθεραπείας: η δοσολογία ορίζεται με βάση τα χαρακτηριστικά της αγωγής και των βιορυθμών του ασθενή (ρυθμός παραγωγής ορμονών, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία του σώματος στη διάρκεια του 24ωρου), ώστε η λήψη των φαρμάκων να γίνεται την καταλληλότερη στιγμή.

Πρόσφατες έρευνες για την αντιμετώπιση του καρκίνου δείχνουν πως η χρονοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής

αγωγής και να επιταχύνει την αποκατάσταση των ασθενών. Έτσι, ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα στην εφαρμογή της χημειοθεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι πλήττει τόσο τους κακοήθεις όγκους, όσο και κάποια υγιή κύτταρα που διαιρούνται. Το ζητούμενο είναι να προσδιοριστεί η χρονική στιγμή κατά την οποία τα υγιή κύτταρα είναι λιγότερο ευαίσθητα. Η αγωγή πρέπει να χορηγηθεί όταν οι ρυθμοί του φυσιολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι πιο αργοί. Κάτι που δεν είναι ανέφικτο: αν μετρήσουμε τη θερμοκρασία του ιστού του κακοήθους όγκου στο μαστό μιας γυναίκας και τη συγκρίνουμε με την αντίστοιχη των φυσιολογικών κυττάρων, διαπιστώνουμε πως κάποιες χρονικές στιγμές δεν παρατηρούνται διαφοροποιήσεις. Αντίθετα, άλλες στιγμές η θερμοκρασία του κακοήθους όγκου είναι υψηλότερη ή χαμηλότερη συγκριτικά με την αντίστοιχη των υγιών κυττάρων. Έτσι, δημιουργούμε ένα γράφημα του προσωπικού βιορυθμού της ασθενούς και είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε ποια ημέρα και ποια ώρα ο όγκος αγγίζει την υψηλότερη θερμοκρασία και ο υγιής ιστός της χαμηλότερη. Αυτή είναι η καταλληλότερη στιγμή για να υποβληθεί η ασθενής σε χημειοθεραπεία, επειδή τότε η κακοήθης μάζα είναι πιο ευάλωτη στην επίθεση των τοξικών ουσιών. Επιπλέον, τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή μπορούν να χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις αυτών των ουσιών, δίχως να επιβαρυνθεί ο υγιής ιστός. Έτσι, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συρρίκνωση του όγκου.

Η χρονοβιολογία στη θεραπεία του καρκίνου στο μέλλον

Το ανοσοποιητικό μας σύστημα ενεργοποιείται με τη δύση του ηλίου, όπως επίσης, είναι γνωστό ότι οι καρκινικοί όγκοι αυξάνονται περισσότερο τη νύχτα. Ο ρυθμός αύξησης ανακαλύφθηκε από ερευνητές του Ινστιτούτου Επιστημών Weizmann του Ισραήλ το 2014. Οι επιστήμονες διερεύνησαν τη σύνδεση μεταξύ της κυτταρικής ανάπτυξης και γλυκοκορτικοειδών ορμονών. Τα γλυκοκορτικοειδή ελέγχουν το μεταβολισμό, την ενέργεια και την εγρήγορση. Φτάνουν στα μέγιστα επίπεδά τους την ημέρα, μειώνονται τη νύχτα και αλληλεπιδρούν με μόρια των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Οι υποδοχείς αυτοί ευρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου και όταν ενεργοποιηθούν, επιτρέπουν στο κύτταρο να αναπτυχθεί και να διαιρεθεί, κάτι επιθυμητό στην περίπτωση των υγιών και φυσιολογικών κυττάρων. Ωστόσο, οι υποδοχείς προκαλούν, επίσης, την ανάπτυξη και διαίρεση των καρκινικών κυττάρων. Στα ποντίκια, όταν τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών μειώνονταν, οι υποδοχείς των όγκων ενεργοποιούνταν, γεγονός που οδηγούσε στην ταχύτερη ανάπτυξή των τελευταίων. Στη συνέχεια οι επιστήμονες χορηγούσαν φάρμακα-αναστολείς των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα σε διαφορετικές ώρες της ημέρας, ώστε να διαπιστώσουν αν ο βιοχρόνος σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή μπορούσε να οδηγήσει σε επιβράδυνση της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων. Η ώρα χορήγησης του φαρμάκου είχε τεράστια επίδραση: Οι όγκοι των ποντικών στα οποία η θεραπεία χορηγήθηκε τη διάρκεια του ύπνου ήταν μικρότεροι σε μέγεθος, σε σχέση με τους όγκους των ποντικών που έλαβαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στο μέλλον είναι πιθανό ότι τα φάρμακα έναντι μορφών καρκίνου που σχετίζονται με τους υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού

παράγοντα θα χορηγούνται όταν τα γλυκοκορτικοειδή βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα, ώστε να αυξάνεται η αποτελεσματικότητά τους. Αυτό το παράδειγμα υποστηρίζει ένα μοντέλο αντικαρκινικής θεραπείας βασιζόμενο στον κirkάδιο ρυθμό και τη χρονοβιολογία (Lauriola et al 2014).

Χρονοθεραπεία και ασπιρίνη

Σε μία ολλανδική έρευνα (Bonten et al 2014; Bonten et al 2015) οι ερευνητές στο Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου του Leiden χώρισαν 300 άτομα που είχαν πάθει καρδιακή προσβολή αλλά τελικά επέζησαν, σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έπαιρνε 100 γρ. ασπιρίνης στις 8.00 π.μ. και η δεύτερη έπαιρνε την ίδια δοσολογία στις 11.00 μ.μ. Τα αιμοπετάλια, τα οποία προκαλούν θρόμβους και, επομένως, καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά, είναι πιο δραστήρια το πρωί: είναι γνωστό από παλιά ότι η ασπιρίνη μειώνει τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Άραγε η ομάδα που έπαιρνε την πρωινή δόση θα ήταν σε καλύτερη κατάσταση μετά από μια περίοδο τριών μηνών από ότι η άλλη ομάδα; Παραδόξως, η ομάδα που ελάμβανε την ασπιρίνη το βράδυ παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων, καθώς και μεγαλύτερη ανοχή στις γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλεί η ασπιρίνη, από ότι η ομάδα που την ελάμβανε το πρωί. Προφανώς η λήψη της ασπιρίνης το βράδυ απέτρεπε το σχηματισμό αιμοπεταλίων και επιπλέον, επειδή οι ασθενείς κοιμόντουσαν, δεν αντιλαμβάνονταν τις γαστρεντερικές διαταραχές. Οι συγγραφείς καταλήγουν πως μία απλή παρέμβαση (η λήψη της ασπιρίνης το βράδυ, αντί το πρωί) μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενη στην πλειονότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που παρατηρούνται τις πρώτες πρωινές ώρες, αν και, βεβαίως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση των ευρημάτων.

Χρονοθεραπεία και στατίνες

Σε μια βρετανική έρευνα (Wallace et al 2003) οι μελετητές θέλησαν να ερευνήσουν πότε οι στατίνες μείωναν περισσότερο τη χοληστερόλη στο αίμα, όταν λαμβάνονταν το πρωί ή το βράδυ. Για μία περίοδο 8 εβδομάδων, 57 συμμετέχοντες ελάμβαναν την προβλεπόμενη δόση στατινών σε τυχαίες ώρες και έπειτα οι επιστήμονες εξέταζαν τα λιπίδια του αίματος. Η ομάδα που ελάμβανε την αγωγή το πρωί παρουσίασε σημαντική αύξηση της συνολικής χοληστερόλης και της LDL, γεγονός που έκανε τους επιστήμονες να συμπεράνουν ότι, αφού η χοληστερόλη παράγεται σε μεγαλύτερες ποσότητες στη διάρκεια της νύχτας, οι στατίνες είναι πιο αποτελεσματικές όταν λαμβάνονται προ του ύπνου, οπότε και καταπολεμούν ενεργά τα λιπίδια.

Χρονοθεραπεία και αντιϋπερτασική αγωγή

Η αρτηριακή πίεση παρουσιάζει διακυμάνσεις σύμφωνα με το βιοχρόνο: αυξάνεται το πρωί και μειώνεται κατά 10-20% στη διάρκεια της νύχτας. Οι υπερτασικοί ασθενείς, ωστόσο, έχουν μόνιμα υψηλή πίεση, δίχως να παρουσιάζουν αυτή τη βραδινή μείωση. Ισπανοί ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της υψηλής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας στον κίνδυνο καρδιακού συμβάματος και εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη διήρκησε περισσότερο από 5 έτη και συμμετείχαν περισσότερα από 3000 υπερτασικά άτομα, άνδρες και γυναίκες. Όσοι ελάμβαναν τα αντιυπερτασικά φάρμακα το βράδυ παρουσίασαν κατά 33% μικρότερη πιθανότητα να

πάθουν καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό, σε σύγκριση με όσους ελάμβαναν τα φάρμακά τους το πρωί (Hermida et al 2013; Hermida et al 2018; Hermida et al 2019).

Χρονοθεραπεία και αντιγριππικός εμβολιασμός

Υπάρχει κάποιος ανοσοποιητικός ρυθμός που θα μπορούσε να μας υποδείξει πότε να κάνουμε το εμβόλιο ώστε να έχουμε μεγαλύτερες πιθανότητες να προστατευθούμε από τη γρίπη; Αν το εμβόλιο κάνει τον οργανισμό να παράγει αρκετά αντισώματα, θα τον προστατέψει από τη γρίπη. Και πότε παράγει ο οργανισμός αντισώματα φυσικά και με γρηγορότερο ρυθμό; Δεκαπέντε λεπτά μετά την άσκηση.

Το 2011 επιστήμονες στο Πανεπιστήμιο Ιονα, μεταξύ των οποίων η Marian Kohut, καθηγήτρια κινησιολογίας, έκαναν σε μία ομάδα μαθητών το εμβόλιο για τον ιό H1N1 και αμέσως μετά τους είπαν να τρέξουν ή να κάνουν στατικό ποδήλατο για 90 λεπτά. Η ομάδα ελέγχου δεν γυμναζόταν καθόλου. Οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν ένα μήνα αργότερα για να μετρήσουν πόσα αντισώματα είχαν παράγει. Η ομάδα που γυμναζόταν είχε διπλάσιο αριθμό αντισωμάτων από την ομάδα ελέγχου. Η Kohut διεξήγαγε παρόμοια έρευνα σε ποντίκια και ανακάλυψε ότι ο χρόνος που διαρκούσε συνολικά η άσκηση έπαιζε και αυτός ρόλο. Η παρατεταμένη (3 ώρες) ή η υπερβολικά σύντομη (45 λεπτά) άσκηση δεν παρήγαγε το ίδιο εντυπωσιακά αποτελέσματα με την 90λεπτη. Γιατί η αεροβική άσκηση βοηθάει στην παραγωγή περισσότερων αντισωμάτων; Η άσκηση αυξάνει την κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, όταν κινείστε αμέσως μετά τη χορήγηση του εμβολίου, το εμβόλιο διαχέεται καλύτερα στον οργανισμό σας, αυξάνοντας έτσι τη γενική παραγωγή των αντισωμάτων (Breus 2017).

Μια αγγλική έρευνα (Edwards et al 2007) εξέτασε την επίδραση που είχε η άσκηση με βάρη πριν από τη χορήγηση του εμβολίου. Ερευνητές του Πανεπιστημίου Birmingham μελέτησαν 29 άνδρες και 31 γυναίκες οι οποίοι έκαναν κάμψεις δικεφάλων με το καλό τους χέρι, στο 85% του μέγιστου βάρους που μπορούσαν να σηκώσουν. Στη συνέχεια, 6 ώρες αργότερα, στο ίδιο χέρι τους χορηγήθηκε το αντιγριππικό εμβόλιο και 8 εβδομάδες αργότερα τους έγινε έλεγχος αντισωματικής απάντησης. Το ενδιαφέρον ήταν ότι, ενώ οι γυναίκες που έκαναν κάμψεις δικεφάλων παρουσίασαν αύξηση στα αντισώματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η αύξηση δεν ήταν τόσο μεγάλη όσο αυτή που παρατηρήθηκε στους άνδρες. Ο λόγος μπορεί να ήταν κάποια φλεγμονή στο μυ του χεριού που εμπόδιζε το εμβόλιο από το να εξαπλωθεί γρήγορα και στο υπόλοιπο σώμα. Σε κάθε περίπτωση, και αυτό ισχύει και για τα δύο φύλα, αν σηκώσετε βάρη 6 ώρες προτού λάβετε το εμβόλιο και κάνετε ποδήλατο ή γρήγορο βάδην για 90 λεπτά μετά τον εμβολιασμό, θα έχετε την καλύτερη δυνατή προστασία κατά την περίοδο έξαρσης της γρίπης (Breus 2017).

Τέτοιες πρακτικές έχουν κριτική σημασία αφενός για εμβόλια χαμηλής ανοσογονικότητας, όπως το εμβόλιο της γρίπης, του οποίου η αποτελεσματικότητα δεν ξεπερνά το 50% και άρα η επιλογή του καταλληλότερου βιοχρόνου για τη διενέργειά του θα μεγιστοποιήσει τη διαθέσιμη αποτελεσματικότητά του και αφετέρου, όταν το προς ανοσοποίηση άτομο είναι ηλικιωμένο, οπότε έχει κάποιου βαθμού μειονεκτικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος (Kohut et al 2004).

Αφηγηματική Ιατρική (Narrative-Based Medicine/NBM)

Η αφήγηση είναι μία μέθοδος πολύ καλά αναγνωρισμένη και εφαρμοζόμενη στην ψυχολογία, τις κοινωνικές και ανθρωπιστικές επιστήμες. Η αφήγηση προσφέρει βαθιά αντίληψη, κατανόηση και νέες προοπτικές. Μας εκπαιδεύει και παράλληλα τροφοδοτεί τη φαντασία μας. Μας βοηθά να δούμε άλλες εκδοχές πρακτικής και είναι δυνατόν να μας ελευθερώσει από την αυτό-μομφή ή τη ντροπή. Το να ακούμε ή να αφηγούμαστε ιστορίες είναι παρηγορητικό και ενδυναμώνει τους δεσμούς μεταξύ των ανθρώπων. Κατά αυτόν τον τρόπο, το να είναι κανείς ικανός να διηγηθεί μια ιστορία με συνοχή είναι μία θεραπευτική εμπειρία. Με όρους ψυχολογίας, οι ιστορίες μας διατηρούν συνδεδεμένους μεταξύ μας και μας καθησυχάζουν ότι δεν είμαστε μόνοι (Smythe et al 1999; Pennebaker 2000).

Η Αφηγηματική Ιατρική (Narrative-Based Medicine) φιλοδοξεί να δράσει ως συμπληρωματική προσέγγιση στην κλασική κλινική πράξη, εστιάζοντας στις αφηγήσεις των ασθενών ως έναν τρόπο να κατανοήσει ο ιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας τους ανθρώπους και τις ανάγκες τους, αλλά και να ανακαλύψει νέες στρατηγικές παρεμβάσεων, δίνοντας έμφαση στην υποκειμενικότητα του κάθε ασθενούς μέσα στην κλινική πρακτική (Ahlzen 2019). Πρόκειται για μια μεθοδολογία κλινικής παρέμβασης βασισμένη σε ειδική επικοινωνιακή πρακτική. Η αφήγηση είναι θεμελιώδες εργαλείο για τη σύλληψη, κατανόηση και ενσωμάτωση διαφορετικών οπτικών εκ μέρους όσων εμπλέκονται στην ασθένεια και την περίθαλψη (Divinsky 2007; Morris 2008). Η αφηγηματική ιατρική περιλαμβάνει την Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις, λαμβάνοντας, ωστόσο, υπόψη της την ποικιλία των οπτικών και παίρνοντας κλινικές αποφάσεις περισσότερο εξατομικευμένες, αποτελεσματικές και κατάλληλες.

Πολλές είναι οι ιστορίες που λέγονται στην ιατρική: οι ασθενείς λένε την ιστορία σχετικά με τα συμπτώματά τους ή τις ανησυχίες τους, πώς αυτά τους επηρεάζουν και γιατί επισκέφτηκαν το γιατρό και όλα αυτά τα αφηγούνται με τον ιδιαίτερο τρόπο που αντανάκλα τη μοναδικότητά τους και τις αποκτηθείσες εμπειρίες τους. Από την άλλη οι ιατροί φέρνουν τη δική τους μοναδική εμπειρία στη συζήτηση με τον ασθενή. Η κατανόηση του ιατρού για το τι συμβαίνει στον ασθενή, η διάγνωση που διαμορφώνεται, οι σκέψεις για την πιθανή αιτιολογία της κατάστασης και η τελική διαχείριση διαμορφώνουν μια ιστορία (βασισμένη στην προσωπικότητα, τις εμπειρίες και την πρακτική του γιατρού) την οποία θα επικοινωνήσουν προς τον ασθενή. Στην αφηγηματική ιατρική εκτός από τα οφέλη που προκύπτουν για τον ασθενή (διαφορετικές οπτικές της νόσου αναδύονται), οφέλη προκύπτουν και για τον ίδιο το γιατρό και το ρόλο του στη σχέση του με τον ασθενή (Zaharias 2018).

Το 2014 μία διεθνής επιτροπή επιστημόνων όρισε την αφηγηματική ιατρική «ως θεμελιώδες εργαλείο στην απόκτηση, κατανόηση και ενσωμάτωση των διαφορετικών οπτικών όλων εκείνων που συμμετέχουν σε μία εμπειρία ασθένειας» (Fioretti et al 2016).

Το «Story Telling on Record - S.T.o.Re» είναι ένα Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Leonardo Da Vinci, που σκοπό έχει να προσφέρει στους γιατρούς ένα συμπληρωματικό θεωρητικό πλαίσιο για να το εφαρμόσουν στην καθημερινή πρακτική τους και στην επαφή τους με τον ασθενή. Το θεωρητικό πλαίσιο και η Αφηγηματική Ιατρική θα ενσωματωθούν στο μέλλον στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών. Το πρόγραμμα

S.T.o.Re συλλέγει δεδομένα με σκοπό τη διαμόρφωση του «ολοκληρωμένου ιατρικού φακέλου» (Integrated Medical Record – IMR) βασισμένου στην Αφηγηματική Ιατρική, ο οποίος θα εξασφαλίζει δεδομένα από τη συνεργασία διαφορετικών επιστημονικών πεδίων-ειδικοτήτων για την υγεία του ασθενούς, αλλά και από τον ίδιο τον ασθενή για την υγεία του. Έτσι, μια επικεντρωμένη στον ασθενή ιατρική φροντίδα θα παρέχεται.

Η αφηγηματική ιατρική έρχεται ως αντίπαλον δέος στον αναγωγιστικό τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζονται οι ασθενείς στην παραδοσιακή ιατρική και αναδεικνύει τη σημασία του να βλέπουμε και να ακούμε τους ασθενείς στην κλινική πρακτική ως ολοκληρωμένα πολύπλοκα πρόσωπα. Η αφηγηματική ιατρική αυξάνει την ενσυναίσθηση του ιατρού και, στην περίπτωση των φοιτητών της ιατρικής, συμβάλλει στο να είναι οι τελευταίοι όχι μόνο με μεγαλύτερη ενσυναίσθηση, αλλά και περισσότερο εναρμονισμένοι με την αυτό-φροντίδα και περισσότερο ανεκτικοί στην αμφιβολία και την ασάφεια που συχνά διέπει την κλινική πρακτική (Rasmussen & Sodemann 2020). Αυτά συχνά επιβεβαιώνονται και από ιατρούς οι οποίοι είχαν οι ίδιοι εμπειρία ασθένειας.

Ο όρος Narrative Medicine (Αφηγηματική Ιατρική) αποδίδεται στην Αμερικανίδα ιατρό Rita Charon το 2001 (Charon 2001). Η Rita Charon κατέληξε στο ότι η αφήγηση και η ακρόαση ήταν ιδιαίτερα σημαντικές στη θεραπεία του ασθενούς. Η ίδια αφιέρωσε χρόνο να σπουδάσει λογοτεχνία και δημιουργική γραφή και η επίδρασή της στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κολούμπια ήταν τέτοια, ώστε από το δεύτερο χρόνο και μετά οι φοιτητές υποχρεώνονται να παρακολουθούν σεμινάρια Αφηγηματικής Ιατρικής.

Αφηγείται η ίδια: «Συνειδητοποίησα ότι αυτό για το οποίο με πλήρωναν οι ασθενείς μου ήταν για να ακούω με προσοχή και βάσει της ειδικότητάς μου ιδιαίτερα σύνθετα αφηγήματα – αφηγημένα με λέξεις, χειρονομίες, σιωπές, ιχνηλατήματα, εικόνες και φυσικά ευρήματα – προκειμένου να νοηματοδοτήσω τις ιστορίες αυτές σε κάτι που θα είχε έστω και προσωρινά ένα κάποιο νόημα. Αρκετό νόημα, ώστε να μπορεί κανείς να πράξει κάτι. Εγώ ήμουν διερμηνέας αυτών των συχνά αντικρουόμενων αφηγηματικών γεγονότων, τα οποία είναι εξ' ορισμού δύσκολο να μοιραστείς. Ο φυσικός ή συναισθηματικός πόνος, η αγωνία, η ανησυχία, η αίσθηση ότι τίποτε δεν πάει καλά: όλα είναι καταστάσεις δύσκολο να χωρέσουν σε λέξεις και έτσι στους ασθενείς πέφτει το ιδιαίτερα απαιτητικό χρέος της «αφήγησής» τους, ενώ στους γιατρούς το εξίσου απαιτητικό χρέος της «ακρόασής» τους». Αλλού, περιγράφει η ίδια τη διαδικασία συνέντευξης με έναν ασθενή της: «Δεν αφουγκράζομαι μόνο το περιεχόμενο του αφηγήματος, αλλά και τη μορφή του – τις προσωρινές διαδρομές που ακολουθεί, τις αναπαραστάσεις, τη δευτερεύουσα πλοκή, τις σιωπές, από ποιο σημείο ξεκινά την αφήγησή του, με ποιο τρόπο τοποθετεί σε μια σειρά τα συμπτώματα και τη σχέση τους με άλλα γεγονότα της ζωής του... Μετά από μερικά λεπτά, σταματά να μιλά και αρχίζει να κλαίει. Τον ρωτώ γιατί κλαίει. Μου λέει: ουδέποτε μου επιτρέψει κανείς να μιλήσω έτσι». (Charon 2006).

Πολλές και διαφορετικές ιστορίες και σενάρια για την αρρώστια του φτιάχνει ο κάθε ασθενής που επισκέπτεται το γιατρό του: «αρρώστησα γιατί εκτέθηκα στο ρεύμα του αέρα», «γιατί έπαθα ψύξη», «γιατί ήμουν ελαφρά ντυμένος, ενώ έξω είχε υγρασία» και πολλά άλλα, που για το συμβατικό ιατρό της εποχής μας, ο οποίος αποδίδει την

αιτία της λοίμωξης μόνο σε συγκεκριμένο μικρόβιο/ιό κ.λ.π, είναι στην καλύτερη περίπτωση περιττές πληροφορίες. Ο ιατρός όμως με την ευρύτερη έννοια του «θεραπευτή», μπορεί από τις υποκειμενικές αντιλήψεις για την αρρώστια να καταλάβει πολλά πράγματα για τον τρόπο ζωής του ασθενούς, για την κληρονομικότητα, για τις βλαβερές συνήθειες, για τις σχέσεις με την οικογένειά του και το άγχος ή την κατάθλιψη που του προκαλούν οι σχέσεις του γενικότερα, για το επαγγελματικό στρες και τις ασθένειες που σχετίζονται με την εργασία του. Κάθε ασθενής είναι και ο ίδιος μια διαφορετική ιστορία, κάθε άρρωστος που έρχεται στο γιατρό λέει ένα παραμύθι για την αρρώστια του που είναι τόσο κοινό αλλά και τόσο διαφορετικό από τα παραμύθια άλλων ασθενών. Και ο γιατρός πρέπει να ακούσει την ιστορία του καθενός με ανοιχτά αυτιά, σαν καλός ακροατής, για να μπορέσει να θεραπεύσει τον άρρωστο και όχι την αρρώστια. Υπάρχουν ασθενείς και όχι ασθένειες.

Από την άλλη, η αφήγηση ιστοριών (story telling) αποτελεί στις μέρες μας μια συμπληρωματική μέθοδο βοήθειας των ασθενών αλλά και ένα ακόμη εργαλείο για την εκπαίδευση γύρω από το πώς θα αποκτήσει κανείς συνήθειες και συμπεριφορές που αφορούν την υγεία και την πρόληψη γενικότερα. Η βοήθεια που παρέχουν παραδοσιακά παραμύθια αλλά και προ-σχεδιασμένες ιστορίες (metaphors in therapy) από αφηγητές οι οποίοι έχουν εκπαιδευτεί στο αντικείμενο αυτό, μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του πόνου, του φόβου, του άγχους, της κατάθλιψης, στην αλλαγή του τρόπου ζωής και δημιουργίας κινήτρων, στη δημιουργία αισιόδοξης και δημιουργικής σκέψης και οτιδήποτε υποστηρίζει την αδιάσπαστη ενότητα ψυχής-σώματος, έτσι ώστε να διατηρηθεί η ακεραιότητα του «όλου προσώπου» στα πλαίσια της διαδρομής ενός προβλήματος υγείας. Η επιθυμία μας να αφηγηθούμε, η δυνατότητα να κρίνουμε τη στιγμή που θα το κάνουμε και η ικανότητα να μάθουμε από την αφήγηση αποτελούν τη βάση για την οργάνωση του ψυχισμού μας (Alida Gersie).

Η θεραπευτική δύναμη της αφήγησης έχει επανειλημμένως επιβεβαιωθεί και πολλοί είναι οι συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι οι αφηγηματικές ικανότητες του ιατρού δεν αυξάνουν το αίσθημα ευεξίας του ασθενούς, αλλά μειώνουν τον πόνο σε καρκινοπαθείς, μειώνουν την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βελτιώνουν την πνευμονική λειτουργία σε άσθμα και, ακόμη, βελτιώνουν την ανοσολογική απόκριση μετά από εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β (Morris 2008; Fioretti et al 2016; Kalitzkus & Matthiessen 2009).

Συστημική Σκέψη στη Δημόσια Υγεία

Συλλογική ανοσία

Η συλλογική ανοσία ως αναδυόμενη ιδιότητα

Η επιδεκτικότητα ή η αντοχή ενός πληθυσμού απέναντι σε ένα ορισμένο λοιμώδες νόσημα ονομάζεται «συλλογική ανοσία» (ή «πληθυσμιακή ανοσία», ή «ανοσία της αγέλης» - «herd immunity» ή «population immunity») και επηρεάζει με αποφασιστικό τρόπο την επιδημιολογική συμπεριφορά του λοιμώδους αυτού νοσήματος στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

Το ποσοστό των επιδεκτικών ατόμων («επίνοσων») στον πληθυσμό αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διαμόρφωση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών οποιουδήποτε νοσήματος, ανεξάρτητα από τη φύση του λοιμογόνου παράγοντα και τον τρόπο διασποράς του. Στην περίπτωση των λοιμωδών νοσημάτων το ποσοστό των επίνοσων ατόμων (ή αντίθετα των άνοσων) αποτελεί άμεσο μέτρο της αντίστοιχης συλλογικής ανοσίας, γιατί τα άνοσα άτομα παρεμβάλλονται και εμποδίζουν με άμεσο τρόπο τη διασπορά της νόσου μεταξύ των επίνοσων. Η συλλογική ανοσία ενός πληθυσμού (δηλαδή ο βαθμός αντίστασης του πληθυσμού αυτού στην εισαγωγή και τη διασπορά ενός λοιμώδους νοσήματος) δεν είναι ανάλογη προς το ποσοστό των άνοσων στον πληθυσμό. Όπως φαίνεται και στο σχήμα παραπάνω, μπορεί η μετάδοση ενός λοιμώδους νοσήματος να σταματήσει ή να μειωθεί αν υπάρχει άνοσο/α άτομο/α στον πληθυσμό (είτε λόγω εγγενούς ανοσίας είτε λόγω εμβολιασμού), έστω και αν υφίστανται επίνοσα άτομα. Τα άνοσα άτομα δημιουργούν ένα φραγμό στη διασπορά του λοιμώδους νοσήματος, αφού δε θα «κολλήσουν» και άρα δε θα μεταδώσουν τη νόσο. Δηλαδή, αυτά τα επίνοσα άτομα προστατεύονται έμμεσα (ενώ δεν έχουν δική τους εγγενή ανοσία) από την ύπαρξη των άνοσων ατόμων. Η διασπορά ενός λοιμώδους νοσήματος σε έναν πληθυσμό μπορεί να περιοριστεί, να ανασταλεί ή και να ανακοπεί οριστικά, έστω και αν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού αυτού αποτελείται από άτομα επίνοσα και επιδεκτικά για το νόσημα αυτό (Fine et al 2011;).



Με βάση τα παραπάνω, καταδεικνύεται ότι η συλλογική ανοσία είναι μία *αναδυόμενη ιδιότητα* του πληθυσμού: το άτομο δεν έχει συλλογική ανοσία, αλλά η συλλογική ανοσία αναδύεται και λειτουργεί σε επίπεδο ομάδας. Για παράδειγμα, η συλλογική ανοσία για την ιλαρά προκύπτει όταν είναι άνοσο το 95% του πληθυσμού, οπότε το υπόλοιπο 5% είναι έμμεσα άνοσο (γλυτώνει τη λοίμωξη), αν και δεν είναι άμεσα άνοσο. Δηλαδή αποκτά μία ιδιότητα ως μέρος του συνόλου, την οποία δεν κατέχει ωστόσο ως ξεχωριστό άτομο. Συλλογική ανοσία: ακολουθεί τη γενική αρχή των συστημάτων: το σύνολο είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα των μερών του.

Το αποτέλεσμα της ανοσιακής κατάστασης ενός ατόμου στον κίνδυνο της νόσου που έχει αυτό το άτομο, εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση των γύρω του (συνδεσιμότητα του ατόμου). Δηλαδή, δεν είναι η κατάσταση του ρίσκου του ατόμου που καθορίζει το ατομικό του, το δικό του ρίσκο για τη νόσο. Ούτε το επίπεδο ρίσκου του πληθυσμού είναι ένα απλό άθροισμα ατομικών ρίσκων, αν και ο αριθμός των

άνοσων ατόμων συμβάλλει, με μη γραμμικό τρόπο, στο επίπεδο ρίσκου του πληθυσμού. Συνοπτικά, λέμε πως υπάρχει ένα κοινωνικό χαρακτηριστικό, ένα χαρακτηριστικό του συνόλου, η συλλογική ανοσία, που προέρχεται από το ρίσκο των ατόμων (δηλαδή τα μέρη του συνόλου), όμως θεωρείται αναδυόμενη ιδιότητα του συνόλου, της κοινωνίας.

Συλλογική ανοσία και εμβολιασμός

Η ανάδυση είναι η διαδικασία εκείνη όπου πολύπλοκοι οργανισμοί ή συμπεριφορές αναπτύσσονται από μικρότερα άτομα ή συστήματα, τα οποία από μόνα τους δεν παρουσιάζουν τέτοια οργάνωση ή συμπεριφορά. Ο συστηματικός εμβολιασμός των ατόμων σε εθνικό επίπεδο είναι πολύπλοκο σύστημα που προσφέρει συλλογική ανοσία και έτσι επιδεικνύει την ιδιότητα της ανάδυσης (Luke & Stamatakis 2012). Η συλλογική ανοσία είναι μια αναδυόμενη ιδιότητα του συστηματικού εμβολιασμού, που προσφέρει προστασία σε μέλη του πληθυσμού που είναι ανεμβολίαστα, με την προϋπόθεση ότι αρκετά μεγάλος αριθμός ατόμων θα έχει εμβολιαστεί. Αυτό γίνεται γιατί η μετάδοση των λοιμωδών νοσημάτων συμβαίνει μεταξύ ατόμων που έχουν τη λοίμωξη και ευπαθών-ευαίσθητων ατόμων. Αν η ανοσία του πληθυσμού είναι υψηλή και ο πληθυσμός είναι ομαλά κατανομημένος, η πιθανότητα να συμβεί η λοίμωξη των ευαίσθητων-ευπαθών ατόμων είναι μειωμένη. Το κάθε εμβολιασμένο άτομο από μόνο του δεν προσφέρει επιπρόσθετη προστασία έναντι των λοιμώξεων στα ανεμβολίαστα άτομα. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση στο σύστημα εμβολιασμένων-ανεμβολίαστων ατόμων, ένα επίπεδο προστασίας εξασφαλίζεται.

Η συλλογική ανοσία είναι ένα μη-γραμμικό φαινόμενο: αν η επίπτωση των άνοσων ατόμων στον πληθυσμό αυξηθεί από 20% στο 30%, η πιθανότητα ένα συγκεκριμένο παιδί να νοσήσει από ένα λοιμώδες νόσημα μειώνεται κατά τι. Αλλά όταν η επίπτωση της ανοσίας στον πληθυσμό αυξάνει πάνω από ένα κρίσιμο ποσοστό, όπου η μετάδοση της λοίμωξης διακόπτεται, το μη εμβολιασμένο παιδί έχει μηδενική πιθανότητα να μολυνθεί. Αυτή είναι και η λογική του εμβολιασμού ενός πληθυσμού σε έκταση που να ξεπερνά το κρίσιμο ποσοστό συλλογικής ανοσίας: το αποτέλεσμα σε αυτήν την περίπτωση είναι η προστασία όχι μόνο εκείνων που εμβολιάζονται, αλλά και των υπολοίπων, αφού η συλλογική ανοσία εμποδίζει τη διασπορά του λοιμογόνου παράγοντα και τη μετάδοσή του στους επίνουσους.

Επιδημία

Επιδημία: ένα φαινόμενο δυναμικό και αυτοοργανούμενο

Είναι δύσκολο να ανοσοποιηθούν όλα τα άτομα ενός πληθυσμού (είτε φυσικά είτε με εμβολιασμό), καθώς πάντοτε θα υπάρχουν οργανωτικές ελλείψεις, στην περίπτωση του εμβολιασμού, ή θα υπάρχουν άτομα με μειωμένη ανοσολογική απόκριση, στην περίπτωση της φυσικής λοίμωξης. Ωστόσο, για την αποφυγή επιδημικής έκρηξης ενός μολυσματικού νοσήματος δεν είναι απαραίτητο να είναι άνοσα όλα τα άτομα ενός πληθυσμού.

Στην αρχική φάση μιας επιδημίας προσβάλλονται πολλά από τα επίνουσα άτομα, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των λοιμογόνων πηγών και τη διόγκωση του επιδημικού κύματος. Με την πρόοδο όμως της επιδημίας, τα άτομα που προσβλήθηκαν από το λοιμογόνο παράγοντα αναπτύσσουν ανοσία, με αποτέλεσμα τον

πολλαπλασιασμό των άνοσων ατόμων και την παρεμπόδιση της ενεργού επαφής των λοιμογόνων πηγών (προσβεβλημένα άτομα) με τα απομείναντα επίνοσα άτομα. Η αύξηση του ποσοστού των άνοσων ατόμων και η μείωση του ποσοστού των επίνοσων, έχει ως συνέπεια την προοδευτική μείωση της συχνότητας των επαφών μεταξύ των μολυσματικών ατόμων και των επίνοσων που απομένουν, με τελικό αποτέλεσμα τον τερματισμό της επιδημίας πριν προσβληθούν όλα τα επίνοσα άτομα. Ο ολικός αριθμός των επίνοσων που απομένουν μπορεί να είναι σημαντικός, αλλά η διασπορά τους ανάμεσα σε ένα πλήθος άνοσων δυσκολεύει την αποκατάσταση της επιδημιολογικής συνοχής, που αποτελεί προϋπόθεση για τη συντήρηση μιας μολυσματικής επιδημίας. Το σύστημα, δηλαδή, η ανθρώπινη κοινότητα, μέσω δυναμικών διεργασιών αντιμετωπίζει τον λοιμογόνο παράγοντα και αυτό-οργανώνεται σε μία νέα κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από το νέο της ανοσολογικό προφίλ στο λοιμογόνο παράγοντα και λαμβάνει χώρα η λήξη της επιδημίας.

Ιδιαίτερη σημασία έχει βέβαια ο καθορισμός του «κρίσιμου ποσοστού» άνοσων ατόμων, δηλαδή του επιπέδου συλλογικής ανοσίας που μπορεί να προστατέψει έναν πληθυσμό από την εκτεταμένη διασπορά ενός λοιμογόνου παράγοντα, και, κατά συνέπεια, από την έκρηξη ή τη συντήρηση μιας ομόλογης επιδημίας. Αυτό το ποσοστό ποτέ δεν είναι 100%, δηλαδή, δεν είναι απαραίτητη η ανοσοποίηση όλων των ατόμων ενός πληθυσμού για να αποφευχθεί η έκρηξη μιας επιδημίας (υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό είναι 95% για την ευλογία, 90% για την ερυθρά, 85% για την ιλαρά και 80% για τη διφθερίτιδα). Το κρίσιμο ποσοστό συλλογικής ανοσίας εξαρτάται: α) από τη μολυσματικότητα του λοιμογόνου παράγοντα, β) από τη διάρκεια της περιόδου μεταδοτικότητας, γ) από το πλήθος των λοιμογόνων πηγών ή τη συχνότητα εισαγωγής του λοιμογόνου παράγοντα στον πληθυσμό αναφοράς, δ) από την πυκνότητα, το βαθμό συγχρωτισμού και την υγειονομική συνείδηση του πληθυσμού αναφοράς, ε) από τη σχέση της ατομικής ανοσίας προς τη μικροβιοφορία και τη σημασία της τελευταίας για τη διασπορά του αντίστοιχου νοσήματος. Ένα πρόβλημα κατά τον υπολογισμό του κρίσιμου ποσοστού είναι ότι τα επίνοσα άτομα μπορεί να μην ξεπερνούν το 20%, στο σύνολο του πληθυσμού αναφοράς, αλλά να είναι όλα συγκεντρωμένα σε μια μικρή περιοχή (π.χ. σε μια φτωχογειτονιά), δημιουργώντας δυσμενείς επιδημιολογικές συνθήκες στη συγκεκριμένη αυτή περιοχή (ποσοστό επίνοσων μεγαλύτερο >50%).

Με τη γέννηση νέων ατόμων (ή ακόμη την αθρόα είσοδο επίνοσων μεταναστών) το ποσοστό των άνοσων ατόμων σε έναν πληθυσμό μειώνεται κάτω από την κρίσιμη τιμή συλλογικής ανοσίας, δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για την έκρηξη μιας νέας επιδημίας (δυναμική του φαινομένου), που με τη σειρά της προκαλεί μείωση του ποσοστού των επίνοσων, κλείνοντας έτσι τον κύκλο της περιοδικής επιδημικότητας (Τριχόπουλος 2002).

Εξατομίκευση και Εμβολιασμοί (Personalized vaccinology)

Η πρόοδος της βιολογίας στον 21^ο αιώνα με την πληθώρα των νέων πληροφοριών στους τομείς της γενετικής και της μοριακής βιολογίας, θέτει το ερώτημα για τον τρόπο με τον οποίο οι γνώσεις αυτές θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην έρευνα για νέα εμβόλια αλλά και να επηρεάσουν την πρακτική μας μέσα από τη χρήση τους την επόμενη δεκαετία.

Η επίτευξη ανοσιακής απάντησης μετά από εμβολιασμό εγείρει πλήθος ερωτημάτων και προβληματισμών:

Πώς μπορεί να απαντήσει το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα ενός νεαρού οργανισμού; Πώς μπορεί να απαντήσει το υπερώριμο και εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα ενός ηλικιωμένου οργανισμού ή το ανοσοποιητικό σύστημα ενός οργανισμού με ποικίλα ανοσολογικά ελλείμματα; Ποια μπορεί να είναι η ανοσιακή απάντηση ενός φαινομενικά υγιούς οργανισμού με βάση τα γενετικά του χαρακτηριστικά (δεδομένου ότι πάντοτε υπάρχουν οι high και οι low responders σε κάθε εμβολιασμό); Ποιο/ά άτομα είναι πιο ευάλωτα και άρα υψηλού κινδύνου για συγκεκριμένες λοιμώξεις και κατά συνέπεια θα ωφεληθούν περισσότερο από τη διενέργεια συγκεκριμένων εμβολιασμών; Δεδομένων της ανωριμότητας των μικρών οργανισμών και της εξασθένησης των ηλικιωμένων, ποια η πιθανότητα της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων σε κάθε μία από αυτές τις ομάδες πληθυσμού με τη διενέργεια των εμβολιασμών και πώς καθορίζεται στην περίπτωση αυτή η σχέση οφέλους και κόστους για την υγεία του εμβολιαζόμενου; Ποιος τύπος ή δόση εμβολίου είναι προστατευτική για κάθε άτομο; Υπάρχουν βιοδείκτες ανοσιακής απάντησης που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να δοθούν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα; Μπορούν οι απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα να συμβάλουν τελικά στην αύξηση της εμπιστοσύνης της κοινής γνώμης προς τους εμβολιασμούς; (Poland et al 2018). Και τελικά, η απόφαση προς τη διενέργεια εμβολιασμού πρέπει να λαμβάνεται ανάλογα με την ανάγκη του υποψήφιου προς εμβολιασμό ατόμου (χρειάζεται όντως το συγκεκριμένο άτομο να εμβολιαστεί;), με την πιθανότητα ικανοποιητικής ανοσιακής απάντησης του εμβολιαζόμενου, την πιθανότητα το άτομο αυτό να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες από τον εμβολιασμό και, τελικά, ποιος είναι ο αριθμός των απαιτούμενων δόσεων προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητική απάντηση; (Polland et al 2011; Polland et al 2013).

Σήμερα για παράδειγμα το ίδιο εμβόλιο που κάνουμε σε ένα βρέφος, το κάνουμε και σε έναν ενήλικα 65 ετών. Ο καθένας μπορεί να καταλάβει ότι διαφορετικά αντιδρά ο οργανισμός ενός βρέφους και διαφορετικά ενός ενήλικα. Ένας Εσκιμώος που ζει στο Βόρειο Πόλο δεν έχει το ίδιο ανοσοποιητικό σύστημα με έναν Αφρικανό που ζει σε υπερβολική ζέστη και επομένως μπορεί να έχει διαφορετική απόκριση στο εμβόλιο.

Επίσης, οι άνθρωποι στην Άπω Ανατολή έχουν διαφορετικά γονίδια από τους Καυκάσιους. Ακόμη και το φύλο (άνδρας-γυναίκα, αγόρι-κορίτσι) έχει σχέση. Επίσης, ένας υγιής ξενιστής και ένας ανοσοκατεσταλμένος δεν έχουν την ίδια απάντηση στο ίδιο εμβόλιο. Επίσης, η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα μειωμένης ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό. Με τις διάφορες μοριακές και βιολογικές μεθόδους που έχουμε σήμερα στη διάθεσή μας και γνωρίζοντας τα παρόμοια χαρακτηριστικά διαφόρων ομάδων ανθρώπων θα μπορούσαμε να πούμε ποιο εμβόλιο ακριβείας είναι κατάλληλο για αυτούς. Για αυτό και χαρακτηρίζονται ως εμβόλια ακριβείας. Όλα αυτά συζητούνται σήμερα, ήδη γίνεται έρευνα και υποτίθεται ότι στο μέλλον θα βγουν εμβόλια ακριβείας. Και αυτό δεν είναι κάτι που είναι φουτουριστικό.

Ανοσογενετική είναι η μελέτη της έκφρασης των γονιδίων κατά τη διάρκεια της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος από φυσική λοίμωξη ή εμβολιασμό. Οι πληροφορίες που προέρχονται από την κατανόηση του τρόπου διέγερσης του

ανοσοποιητικού συστήματος και από την ανακάλυψη νέων βιοδεικτών, μπορούν να χαρακτηρίσουν την ανοσιακή απάντηση τόσο σε επίπεδο ατόμων όσο και σε επίπεδο πληθυσμών και να βοηθήσουν στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών δημιουργίας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα εμβόλια, δηλαδή έχουν δημιουργήσει ένα νέο γνωστικό πεδίο, τα «vaccinomics». Η αποκρυπτογράφηση της γενετικής υπογραφής με την ανίχνευση των γονιδίων και των πολυμορφισμών τους που σχετίζονται με την προστατευτική ανοσιακή απάντηση τόσο σε επίπεδο πληθυσμών όσο και σε ατομικό επίπεδο πληθυσμών όσο και σε ατομικό επίπεδο, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της ανοσιακής απάντησης, δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης *in silico*, της κλινικής αποτελεσματικότητας νέων εμβολίων σε υγιείς και ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς. Τέλος, η ανοσογενετική μπορεί να προβλέψει ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να σχετίζονται με νέα αντιγόνα ή ανοσοενισχυτικά και να συμβάλει στη δημιουργία ασφαλών εμβολίων και ανοσοενισχυτικών.

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος σε συνδυασμό με τις νέες τεχνολογίες του 21^{ου} αιώνα, τα λεγόμενα «omics» (genomics, proteomics, transcriptomics, and epigenomics), έχουν συντελέσει στην αλματώδη ανάπτυξη της ανοσογενετικής, που σχετίζεται με τη μελέτη της έκφρασης των γονιδίων του παθογόνου μικροοργανισμού, του ξενιστή ή και των δύο κατά τη διάρκεια της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος από φυσική λοίμωξη ή εμβολιασμό. Η ανάπτυξη της ανοσογενετικής βασίστηκε στην αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, στην ανάπτυξη της τεχνολογίας μικροσυστοιχιών (chip) και, τέλος, στην ανάπτυξη λογισμικών με δυνατότητα στατιστικής επεξεργασίας μεγάλου όγκου δεδομένων (Bioinformatics), ώστε να είναι δυνατή η αποκωδικοποίηση μεγάλου όγκου πληροφοριών.

Ίσως η πιο σημαντική εφαρμογή της ανοσογενετικής είναι η δυνατότητα αποκρυπτογράφησης του συνόλου των αλληλεπιδράσεων του γονιδιώματος του ξενιστή με τα αντιγόνα του εμβολίου. Οι πρώτες ενδείξεις για πιθανή συσχέτιση της ανοσιακής απάντησης με το γονιδίωμα άρχισαν να συσσωρεύονται πολύ πριν από τη αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, αλλά παρουσίασαν αλματώδη εξέλιξη με τις μελέτες GWAS (genome-wide association studies), όπου συσχετίστηκε το γονιδίωμα με την ανοσιακή απάντηση και ανακαλύφθηκαν ομάδες γονιδίων που ρυθμίζουν την ανοσιακή απάντηση σε συγκεκριμένα αντιγόνα. Είναι γνωστό ότι το δίκτυο της ανοσιακής απάντησης («immune response network») που περιλαμβάνει πλήθος διεργασιών, όπως την αναγνώριση του αντιγόνου, την αντιγονοπαρουσίαση, τη διέγερση της φυσικής και επίκτητης ανοσίας με τις ειδικές κυτταρικές ανοσολογικές απαντήσεις και την παραγωγή αντισωμάτων, σχετίζεται με τη διέγερση ή την καταστολή συγκεκριμένων γονιδίων που ρυθμίζουν τη μεταγραφή πρωτεϊνών, την έκφρασή τους, την απέκκρισή τους από το κύτταρο και τη δράση τους σε κύτταρα-στόχους. Η ανοσογενετική μελετά ταυτόχρονα όλα τα γονίδια που εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση και με τη βοήθεια της βιοστατιστικής και της βιοπληροφορικής μπορεί να τα οπτικοποιήσει, να τα αναλύσει και να κατανοήσει χαρακτηριστικά τους που συνθέτουν τους φαινότυπους (εξουδετερωτικά αντισώματα, προφίλ κυτταροκινών, τη φυσική ανοσία, την κυτταρική ανοσία κ.ά) της προστατευτικής ανοσίας σε ατομικό και σε πληθυσμιακό επίπεδο. Επιπλέον, πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν

Toll-like receptors, μόρια HLA, κυτταροκίνες και υποδοχείς κυτταροκινών έχουν συσχετισθεί με την ποσοτική κυρίως ετερογένεια ανοσιακών απαντήσεων σε πληθώρα εμβολίων, όπως της ιλαράς, της ηπατίτιδας Β, της γρίπης, του BCG, του Hib και του πνευμονιοκόκκου (Newport et al 2004; Haralambieva et al 2013; Randhawa et al 2011). Τέλος, σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση φαίνεται να παίζουν και επιγενετικά φαινόμενα, όπως υπο/υπερμεθυλώσεις, επηρεάζοντας συγκεκριμένους γονιδιακούς πολυμορφισμούς, με αποτέλεσμα τη φαινοτυπική διαφοροποίηση της ανοσιακής απάντησης.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της συμβολής της ανοσογενετικής στην κατανόηση των ποιοτικών διαφορών των ανοσιακών απαντήσεων αποτελούν οι μελέτες στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β. Είναι γνωστό ότι το 40% των ενηλίκων αναπτύσσουν προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων έπειτα από δύο δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας Β. Αντίθετα, υπάρχουν άτομα τα οποία χρειάζονται 6 ή περισσότερες δόσεις του εμβολίου για να αποκτήσουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων. Μελέτες ανοσογενετικής έχουν αποδείξει ότι άτομα που δεν απαντούν στον εμβολιασμό παρουσιάζουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς του HLA class II, της IL-4 αλλά και του γονιδίου FOXP1, που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, σε μελέτη (Lu et al 2014) απέδειξαν ότι επιγενετικές αλλαγές (υπο/υπερμεθυλίωση) μπορούσαν να τροποποιήσουν την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ανοσιακή απάντηση, όταν μελέτησαν την επίδραση του επιγενετικού προφίλ στην ανοσιακή απάντηση σε 25 παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β και ήταν γνωστό ότι ήταν high ή low responders.

Δεν είναι, όμως, μόνο τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των ανοσιακών απαντήσεων που μπορεί να προβλεφθούν με την αποκρυπτογράφηση των γενετικών υπογραφών, αλλά και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της ανοσιακής απάντησης. Ενώ μέχρι σήμερα η αξιολόγηση της ανοσιακής απάντησης βασίζεται στη μέτρηση κυρίως αντισωμάτων, η χρησιμοποίηση τεχνολογιών αιχμής δίνει τη δυνατότητα για τον λεπτομερή χαρακτηρισμό των υποδοχέων των αντιγονοειδικών Β κυττάρων που δημιουργούνται μετά τον εμβολιασμό και φέρουν τις ειδικές για τα αντιγόνα του εμβολίου αλληλουχίες. Επιπλέον, η ανοσογενετική δίνει τη δυνατότητα της μελέτης της «innate» ανοσίας, η οποία δεν παρέχει ειδική προστασία έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά έχει σημαντικό ρόλο στο να κατευθύνει και να ενισχύει την ειδικότητα της επίκτητης ανοσιακής απάντησης έναντι συγκεκριμένων παθογόνων. Συμπερασματικά, η αποκρυπτογράφηση της γενετικής υπογραφής, με την ανίχνευση των γονιδίων και των πολυμορφισμών τους που σχετίζονται με την προστατευτική ανοσιακή απάντηση τόσο σε επίπεδο πληθυσμών όσο και σε ατομικό επίπεδο, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση των ποιοτικών χαρακτηριστικών της ανοσιακής απάντησης, δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης *in silico*, της κλινικής αποτελεσματικότητας νέων εμβολίων σε υγιείς και ανοσοκατεσταλμένους πληθυσμούς (Posteraro et al 2014).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους εμβολιασμούς αποτελούν σημαντικό πρόβλημα που συχνά λαμβάνει μεγάλη δημοσιότητα, προκαλώντας διστακτικότητα στους γονείς να συναινέσουν στη χορήγηση νέων κυρίως εμβολίων στα παιδιά τους. Μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων είναι ο πυρετός, ο οποίος, όταν είναι υψηλός, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σπασμών τροφοδοτεί τα ερωτηματικά για την ασφάλεια των εμβολίων. Η

ανοσογενετική μπορεί να προβλέψει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να σχετίζονται με νέα αντιγόνα ή ανοσοενισχυτικά («adversomics»). Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι η υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με φυσική ανοσία, την παραγωγή κυτταροκινών και κυρίως τα γονίδια που σχετίζονται με την παραγωγή INF γ , σε μελέτες σε πειραματόζωα, στις κλινικές μελέτες σε πειραματόζωα, στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που ακολούθησαν, σχετίζονταν με υψηλότερο πυρετό. Επίσης, η φλεγμονώδης εξεργασία στην περιοχή που χορηγείται το εμβόλιο σχετίζεται με τη διέγερση γονιδίων που εκκρίνουν πυρετογόνες κυτταροκίνες, όπως IL-1 β , IL-6 TNF α και προσταγλανδίνες (Lewis & Lythgoe 2015). Οι γνώσεις αυτές έχουν μεγάλη πρακτική εφαρμογή στη βελτίωση της δομής των αντιγόνων και κυρίως των ανοσοενισχυτικών, ώστε να μειώνονται σημαντικά η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών. Συγκεκριμένα, η μεθοδολογία αυτή χρησιμοποιήθηκε για να ανιχνευτούν βιοδείκτες που σχετίζονταν με τη μεγάλη αύξηση πυρετικών σπασμών μετά τη χορήγηση ενός νέου εμβολίου έναντι της εποχικής γρίπης.

Μία προσπάθεια σύγχρονης εξατομικευμένης πρακτικής στον τομέα των εμβολίων θα μπορούσε να αποτελεί το εμβόλιο της γρίπης. Σήμερα διαθέτουμε (τουλάχιστον στις ΗΠΑ) 5 τουλάχιστον είδη εμβολίων γρίπης (CDC):

- Ανάλογα με την οδό χορήγησης: ενδομυϊκή, ενδορρινική, ενδοδερμική ή by jet injector.
- Το «κλασικό» τετραδύναμο εμβόλιο γρίπης (quadrivalent influenza vaccine), που αποτελείται από νεκρά στελέχη του ιού και χορηγείται ενδομυϊκά.
- Το LAIV (Live attenuated influenza vaccine), το οποίο χορηγείται ενδορρινικά, περιλαμβάνει ζώντα εξασθενημένα στελέχη του ιού και χορηγείται στα νέα σχετικά άτομα με ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα ή σε άτομα εξαιρετικά φοβικά με τις ενέσεις.
- Το εμβόλιο γρίπης υψηλής δόσης (high dose flu vaccine), το οποίο περιέχει τετραπλάσια δόση αντιγόνου σε σχέση με το «κλασικό» εμβόλιο γρίπης και προορίζεται για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (αυτά τα άτομα θεωρείται ότι έχουν αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα).
- Το κυτταρικό εμβόλιο γρίπης (cell-based flu vaccine), το οποίο καλλιεργείται σε κύτταρα θηλαστικών, αντί για κύτταρα αυγών όρνιθας.
- Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο γρίπης (recombinant flu vaccine), το οποίο δεν απαιτεί την καλλιέργεια σε κύτταρα αυγών και προορίζεται για άτομα με αλλεργία στο αυγό.
- Το εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό MF-59 (adjuvanted vaccine), το οποίο προορίζεται για άτομα >65 ετών με σκοπό να παρέχει ισχυρή ανοσιακή απόκριση (Camilloni et al 2015; Nolan et al 2014; Van Buynder et al 2013).

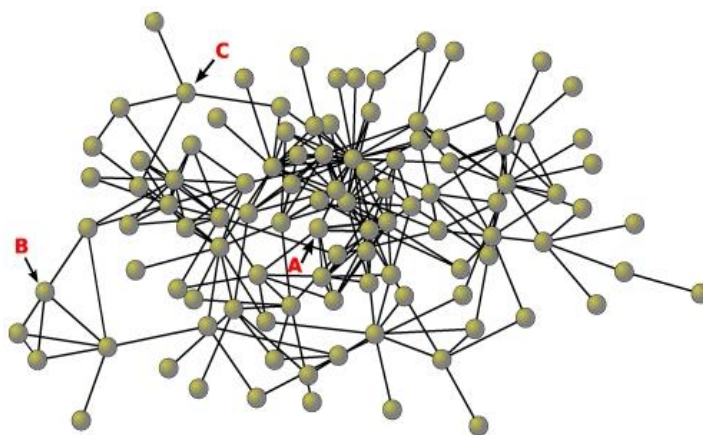
Συστημική επιστήμη και μελέτη των λοιμωδών νοσημάτων

Η μελέτη των λοιμωδών νοσημάτων είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής των αρχών και μεθόδων της συστημικής επιστήμης τη δημόσια υγεία και ιατρική. Η διαδρομή της μετάδοσης μιας λοίμωξης στον πληθυσμό είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων, όπως βιολογικών,

περιβαλλοντικών και κοινωνικών (Luke & Daskalakis 2012). Οι μέθοδοι της συστημικής επιστήμης σε αυτήν την περίπτωση αναγνωρίζουν τη σημασία της γεωγραφίας, των κοινωνικών επαφών, της συχνότητας των ταξιδιών και της ειδικής συμπεριφοράς του πληθυσμού (Koorman 2004; Parkes et al 2005).

Στα λοιμώδη νοσήματα έχουν ευρεία εφαρμογή οι μέθοδοι της συστημικής επιστήμης: systems dynamics of epidemics & individual agent behaviour with social network.

Η θεώρηση των ατόμων του πληθυσμού ως ένα μεγάλο κοινωνικό δίκτυο συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση της μετάδοσης της HIV λοίμωξης (μέσα από ένα δίκτυο επαφών αφενός σεξουαλικών και αφετέρου μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών) (Rothenberg et al 1998). Επίσης, μια πρωτοποριακή μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2010 λοιμωδών νοσημάτων και συγκεκριμένα στη μετάδοση της γρίπης μέσω των δικτύων φίλων: είναι γνωστό ότι στα κοινωνικά δίκτυα πρώτα χρονικά προσβάλλονται, σε περίπτωση επιδημίας, τα άτομα που βρίσκονται κεντρικά μέσα στο δίκτυο (καθώς αυτά έχουν περισσότερες επαφές, συγκριτικά με τα άτομα που βρίσκονται περιφερικά μέσα στο δίκτυο, όπως φαίνεται στο σχήμα παρακάτω. Ωστόσο, η ανίχνευση των κεντρικών ατόμων (για την εφαρμογή σε αυτά των μέτρων προληπτικής παρέμβασης) στα μεγάλα κοινωνικά δίκτυα είναι δύσκολη. Έτσι, βασιζόμενοι οι ερευνητές στη γνώση ότι «οι φίλοι έχουν περισσότερους φίλους από εσένα» («friendship paradox») (Feld 1991) αποφάσισαν να μελετήσουν τις επαφές τυχαίων ατόμων (αντί για τα κεντρικά άτομα) μέσα στον πληθυσμό για να δουν τον τρόπο μετάδοσης της γρίπης. Τα αποτελέσματά τους ήταν ότι το επιδημικό κύμα της γρίπης εμφανιζόταν περίπου 14 ημέρες αργότερα στους φίλους των τυχαίων αυτών ατόμων, συγκριτικά με αυτά τα τελευταία άτομα. Έτσι, κατέληξαν πως επιλέγοντας τυχαία άτομα στον πληθυσμό και παρακολουθώντας τις επαφές αυτών των ατόμων και τις συμπεριφορές τους, μπορεί να ιχνηλατηθεί έγκαιρα μία επιδημική έξαρση. Κατά παρόμοιο τρόπο η εφαρμογή προληπτικών μέτρων όπως ο εμβολιασμός ενωρίτερα από το αναμενόμενο μπορεί να προστατεύσει από μία επιδημία σε αυτές τις περιπτώσεις.



Christakis & Fowler 2009

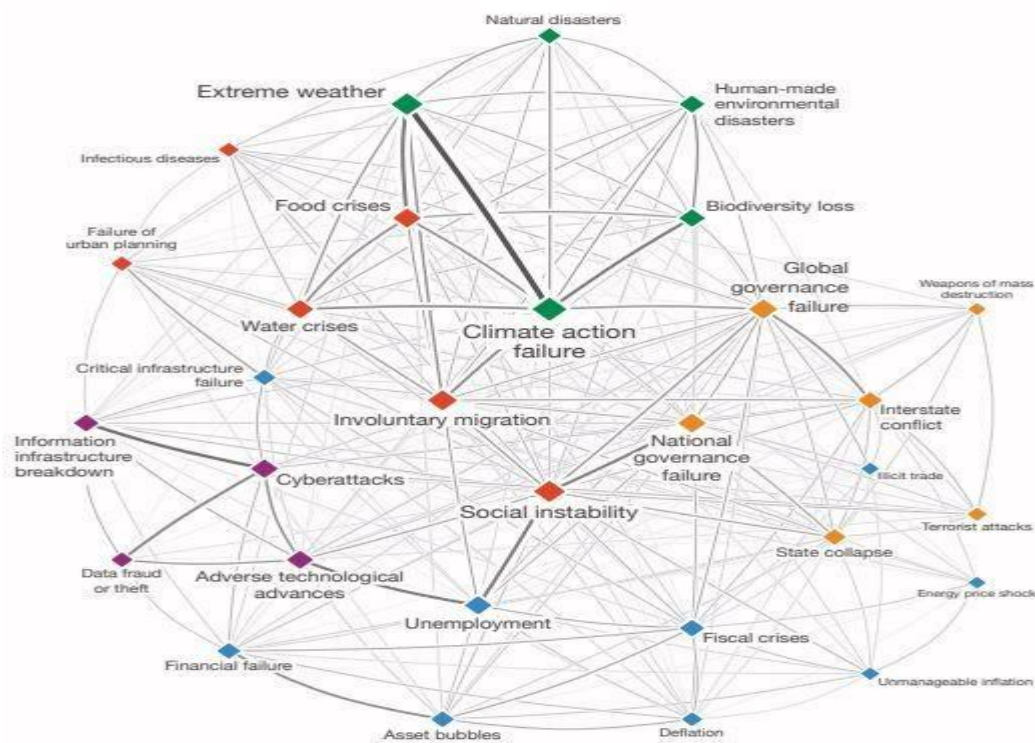
Εφαρμογές μοντέλων systems dynamics έδειξαν ότι μακροπρόθεσμα ήταν οικονομικότερο το να εκριζωθεί η πολιομυελίτιδα παρά απλώς να ελεγχθεί η νόσος (Thomson & Tebben 2007), ενώ έχουν συμβάλει και στη μελέτη της αντίστασης στα αντιβιοτικά σε περιπτώσεις πνευμονίας (Homer et al 2000), στη μελέτη του φαινομένου

της ανθεκτικής στα αντιβιοτικά φυματίωσης σε ασθενείς με AIDS (Lebcir et al 2009) και στη μελέτη του χρόνου επώασης στην HIV λοίμωξη.

Σήμερα το agent-based modelling χρησιμοποιείται κατά κόρον (μαζί με το systems dynamics) για τη μελέτη των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ατομικής συμπεριφοράς και των κοινωνικών επαφών σε μεγάλη κλίμακα. Έτσι έχουν γίνει μελέτες για να διαπιστωθεί ποιες ομάδες είναι προτιμότερο να εμβολιάζονται σε μία επιδημία γρίπης όταν υπάρχει μικρή επάρκεια στα διαθέσιμα εμβόλια – τα παιδιά που ούτως ή άλλως έχουν υψηλή μολυσματικότητα – ή τα άτομα υψηλού ρίσκου (Lee et al 2010a), σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι το κλείσιμο των σχολείων για 8 εβδομάδες και όχι μικρότερης διάρκειας ήταν αποτελεσματικό γιατί παρείχε την απαιτούμενη χρονική επιβράδυνση ώστε να σχεδιαστούν μακροπρόθεσμα αποτελεσματικά μέτρα, όπως ο εμβολιασμός (Lee et al 2010b) και σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι εμβολιασμός έναντι της γρίπης σε εργαζόμενους που εργαζόνταν σε μεγάλες εταιρείες (>100 εργαζόμενους) – και όχι σε μικρότερες εταιρείες – ήταν αποτελεσματικός στην επιδημική έξαρση της γρίπης όπως αν εμβολιάζονταν οι εργαζόμενοι σε όλους τους εργασιακούς χώρους (Lee et al 2010c).

Πανδημία SARS-CoV-2

Δεν είναι μία λοίμωξη (έστω με διαστάσεις πανδημίας) αλλά ένα υγειονομικό φαινόμενο με τεράστιες διαστάσεις, οικονομικές, κοινωνικές, ψυχολογικές, πολιτισμικές, οικολογικές, ηθικές, δηλαδή επηρεάζει την κοινωνία σε όλες τις εκφάνσεις. Η συστημική σκέψη βοηθά γενικά στο να διαμορφωθούν πολιτικές σχετικά με τέτοια πολύπλοκα προβλήματα, καθώς η ίδια η κοινωνία είναι ένα πολύπλοκο προσαρμοστικό σύστημα (Luke & Stamatakis 2012).



World Economic Forum Global Risks Perception Survey 2019-2020

The Global Risks Interconnections Map 2020

Η κορυφή του παγόβουνου; Ποια είναι η μεγάλη εικόνα; Είναι το πρόβλημα ή μήπως μέρος του προβλήματος; Αναδυόμενες λοιμώξεις

Ήδη αναλύθηκε η έννοια ότι ο άνθρωπος είναι ένα σύνολο συστημάτων/υποσυστημάτων μέσα σε μεγαλύτερα συστήματα και τελικά μέσα στο οικοσύστημα ως υπερ-σύστημα, όπου συνυπάρχει με τη χλωρίδα και την πανίδα, τη χαρακτηριστική κάθε τόπου όπου βρίσκεται.

Τις τελευταίες δεκαετίες επανεμφανίστηκαν επιδημίες από μικροοργανισμούς που είχαν ξεχαστεί (re-emerging) ή ανακαλύφθηκαν νέοι μικροοργανισμοί που ήταν άγνωστοι ή ελάχιστα γνωστοί (emerging) και εξαπλώθηκαν σε μεγάλες γεωγραφικές περιοχές και αποτελούν τις λεγόμενες «αναδυόμενες λοιμώξεις». Οι λόγοι για την ανάδυση αυτών των μικροοργανισμών σε σημαντικά παθογόνα μπορούν να αποδοθούν σε περιβαλλοντικές και κοινωνικές διαφοροποιήσεις. Η αλλαγή του κλίματος και η άνοδος της θερμοκρασίας λόγω του φαινομένου του θερμοκηπίου και γενικότερα η αποσταθεροποίηση του οικοσυστήματος ευνόησαν την εξάπλωση διαβιβαστών, όπως τα κουνούπια, σε διαφορετικές γεωγραφικές ζώνες. Επιπλέον, η παγκοσμιοποίηση με μετακίνηση πληθυσμών για τουριστικούς λόγους ή η εκτεταμένη μετανάστευση και η αστικοποίηση περιοχών συνέβαλαν στην εύκολη μεταφορά και μετάδοση αυτών των λοιμώξεων, καθώς ο άνθρωπος έρχεται σε επαφή με περιβάλλοντα που δε θα ερχόταν σε επαφή σε άλλη περίπτωση.

Παραδείγματα τέτοιων λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις από αρμποϊούς, όπως ο ιός Ζίκα, ο ιός Chikungunya και ο ιός του Δυτικού Νείλου.

Ο ιός Ζίκα αρχικά αναγνωρίστηκε το 1947 στο δάσος Ζίκα κοντά στην Καμπάλα της Ουγκάντα σε πιθήκους και μεταφέρεται στους ανθρώπους με δήγματα κουνουπιών του γένους *Aedes* (Fauci & Morens 2016). Ο ιός αναγνωρίστηκε και σε σποραδικά κρούσματα στην νοτιοανατολική Ασία και την Ωκεανία, όπου έχουν καταγραφεί και δύο επιδημίες: Το 2007, με κλινική εμφάνιση εξανθήματος, επιπεφυκίτιδας και αρθραλγίας και το 2013 με ήπια ιογενή συνδρομή, που, όμως, συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των κρουσμάτων Guillain-Barre syndrome (Musso & Gubler 2016). Το Σεπτέμβριο του 2015, υπήρξαν αναφορές για αυξημένο αριθμό νεογνών με μικροκεφαλία σε περιοχές που είχε αυξημένη επίπτωση ο ιός. Τον Φεβρουάριο 2016, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε ότι η επιδημία από τον ιό Ζίκα αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και ότι υπάρχει πιθανή συσχέτιση με μικροκεφαλία και άλλα νευρολογικά σύνδρομα. Γενετικές μελέτες στον ιό Ζίκα της Βραζιλίας έδειξαν κοινά χαρακτηριστικά με τους αντίστοιχους ιούς της Πολυνησίας και της Ασίας. Πιθανολογείται ότι εισήχθησαν στη Βραζιλία κατά τη διάρκεια του παγκόσμιου κυπέλλου ποδοσφαίρου ή διεθνών αγώνων κανό που έγιναν το 2014. Επιπλέον, λόγω της αλλαγής των κλιματολογικών συνθηκών και της παγκόσμιας ανόδου της θερμοκρασίας πιθανολογείται ότι τα επόμενα χρόνια θα ευκολότερο για τα κουνούπια του γένους *Aedes* να προσαρμοστούν και σε χώρες με εύκρατα κλίματα (Sampathkumar & Sanchez 2016).

Ο ιός Chikungunya εντοπίστηκε πρώτη φορά το 1952 στην Αφρική, στο οροπέδιο Makonde, στα σύνορα μεταξύ Μοζαμβίκης και Τανζανίας. «Chikungunya» στη γλώσσα των Σουαχίλι σημαίνει «αυτός που βαδίζει σκυφτός», και έτσι ο συγκεκριμένος ιός πήρε την ονομασία του από τον χαρακτηριστικό τρόπο με τον οποίο

περπατούν οι πάσχοντες, οι οποίοι πονούν φοβερά στις αρθρώσεις (Ng & Ojcius 2009). Ο ιός μέχρι σήμερα έχει κάνει την εμφάνισή του σε όλες τις ηπείρους. Το 2004 αναφέρθηκαν δύο μεγάλες επιδημίες στην περιοχή της Κένυας, που αποτέλεσαν την αφετηρία για την εξάπλωση του ιού σε πολλά νησιά του Ινδικού Ωκεανού, την Ινδία και τη νοτιοανατολική Ασία. Το 2005 μεγάλη επιδημία του ιού στα νησιά La Reunion στον Ινδικό Ωκεανό είχε ως αποτέλεσμα να προσβληθούν περισσότεροι από 300.000 άνθρωποι, και το 2006-2007 στην Ινδία αντίστοιχη επιδημία είχε περισσότερα από 2 εκατομμύρια περιπτώσεις προσβολής από το συγκεκριμένο ιό. Τον Ιούλιο-Οκτώβριο του 2007 ξέσπασε επιδημία του ιού στην περιοχή Ραβέννα της Ιταλίας, με 204 κρούσματα και το θάνατο ενός 83χρονου άνδρα. Θεωρήθηκε υπεύθυνο το ασιατικό κουνούπι «τίγρης» το οποίο είχε εισέλθει στη χώρα από το 1990 και εντοπιζόταν στη συγκεκριμένη περιοχή. Επίσης, το Σεπτέμβριο του 2010 καταγράφηκαν δύο περιπτώσεις αυτόχθονης μετάδοσης του ιού σε περιοχή της νοτιοανατολικής Γαλλίας, όπου και δραστηριοποιείται το συγκεκριμένο κουνούπι. Στην Ελλάδα, παρότι δεν έχουν καταγραφεί αυτόχθονα κρούσματα του ιού, έχει καταγραφεί η παρουσία του ασιατικού κουνουπιού «τίγρης», το οποίο είναι ο διαβιβαστής του ιού Chikungunya (Giattopoulos et al 2012).

Τέλος, ο ιός του Δυτικού Νείλου θεωρείται ότι μεταφέρεται από μία περιοχή σε άλλη από μεταναστευτικά πτηνά και τα κουνούπια είναι γενικά οι κύριοι διαβιβαστές του ιού. Ο άνθρωπος μολύνεται έπειτα από δήγμα μολυσμένου θηλυκού κουνουπιού, που αυτό έχει μολυνθεί από μολυσμένα πτηνά (Smith et al 2014). Στην Ελλάδα από το 2010 έως το 2014 καταγράφηκαν 624 κρούσματα από τον ιό του Δυτικού Νείλου, από τα οποία τα 446 είχαν εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα με μέση ηλικία ασθενών με νευρο-διεισδυτική νόσο τα 72 έτη. Από τους ασθενείς που νόσησαν 79 κατέληξαν (θνητότητα 17%) (στοιχεία ΚΕΕΛΠΝΟ).

Η περιβαλλοντική αλλαγή και η ανάδυση λοιμωδών νοσημάτων είναι αλληλένδετα και παρά το ότι δεν έχει δοθεί η απαραίτητη σημασία στο γεγονός, υπάρχει αυξανόμενη επιστημονική γνώση και προσπάθεια εγρήγορσης ως προς το φαινόμενο (Keesing et al 2010; Allen et al 2017; Jones 2008). Περίπου το 70% των αναδυόμενων λοιμωδών νοσημάτων και σχεδόν όλες οι πρόσφατες πανδημίες (SARS 2003, H1N1 2009, MERS 2012, Ebola 2013-2016) προέρχονται από τα ζώα (στην πλειοψηφία άγρια ζώα) και τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των άγριων ή/και οικοσίτων ζώων και των ανθρώπων (Morse et al 2012). Η ανάδυση των νόσων σχετίζεται με την ανθρώπινη παρέμβαση, όπως η αποψίλωση των δασών, η επέκταση της καλλιεργήσιμης γης (που προϋποθέτει αλλαγή στη χρήση της γης), η εντατικοποίηση της κτηνοτροφίας και το αυξανόμενο κυνήγι και εμπόριο άγριων ζώων (Allen et al 2017; Jones et al 2008). Για παράδειγμα, η ανάδυση του ιού Nipah στη Μαλαισία το 1998 συνδέθηκε αιτιολογικά με την εντατικοποίηση της εκτροφής χοίρων στα τροπικά δάση όπου ζουν οι νυχτερίδες. Κατά παρόμοιο τρόπο, η προέλευση των ιών SARS και Ebola αναζητείται στην ανθρώπινη παρέμβαση στις περιοχές που κατοικούν οι νυχτερίδες. Πολιτικές που βοηθούν στο να μειωθεί ο ρυθμός με τον οποίο αυξάνεται η κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης στις αναπτυσσόμενες χώρες (Tilman & Clark 2014) θα μειώσουν το παγκόσμιο αποτύπωμα που αφήνει η εντατικοποιημένη κτηνοτροφία στον πλανήτη και κατά συνέπεια η τελευταία δε θα λειτουργεί ως πολλαπλασιαστής για την εμφάνιση αναδυόμενων παθογόνων (Morse et al 2012).

Άλλοι παράγοντες, επίσης, όπως η κοινωνική αστάθεια και η ανθρώπινη μετανάστευση επηρεάζουν τον κίνδυνο μετάδοσης των νοσημάτων και περιορίζουν σημαντικά την ικανότητα ελέγχου εξάρσεων αυτών των νοσημάτων (Stoett et al 2016). Συνεπώς, ο μετριασμός της ανάδυσης νέων λοιμωδών νοσημάτων σχετίζεται με πολλαπλές διαστάσεις κοινωνικο-οικονομικής ανάπτυξης.

Είναι φανερό, λοιπόν, πως πολλοί παθογόνοι παράγοντες ταξιδεύουν από τις απομακρυσμένες ενδοχώρες στους περιαστικούς δακτυλίους, τα περιφερειακά κέντρα και από εκεί στο παγκόσμιο ταξιδιωτικό κέντρο. Η διαδρομή από τις νυχτερίδες του Κογκό στους παραθεριστές του Μαϊάμι παίρνει λίγες μόνο εβδομάδες, όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο εξελκτικός επιδημιολόγος και συγγραφέας του βιβλίου «Big Farms Make Big Flu», Rob Wallace.

Ο πραγματικός κίνδυνος της κάθε νέας επιδημίας είναι η αποτυχία ή, καλύτερα, η σκόπιμη άρνηση να καταλάβουμε ότι ο SARS-CoV-2 (και ο κάθε αντίστοιχος ιός) δεν είναι ένα μεμονωμένο συμβάν.

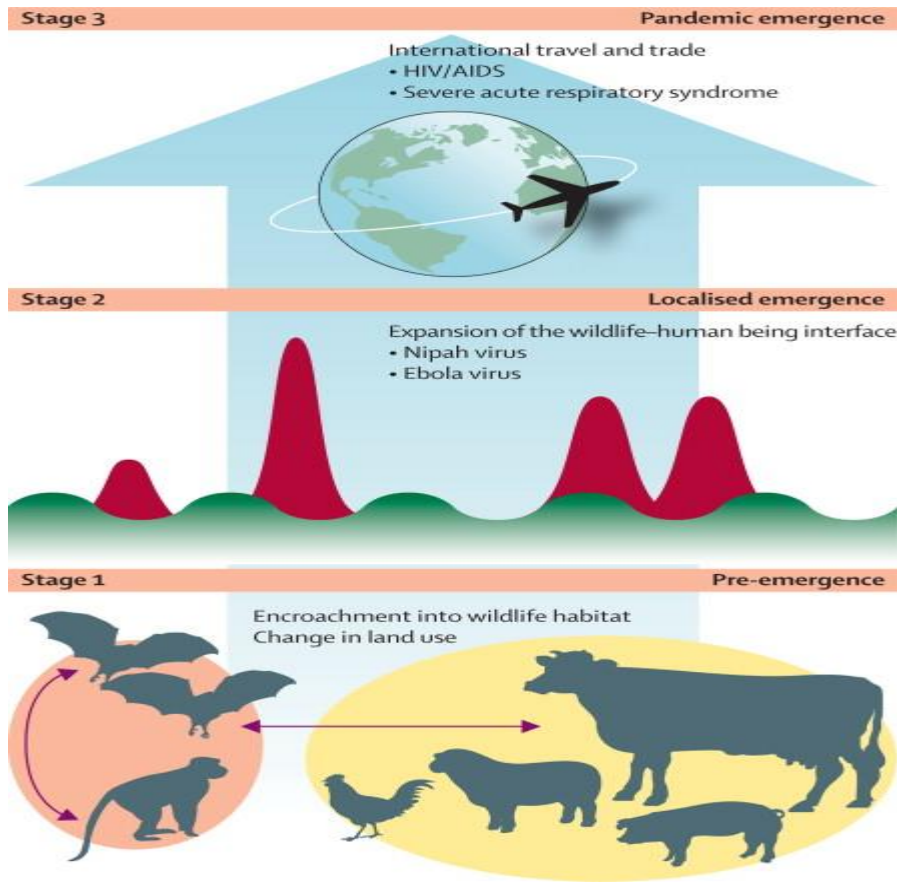


Risk of emerging infectious diseases (EIDs) is a key component of sustainable development planning. UN Sustainable Development Goals 2, 3, and 15 are linked through the shared influence of environmental change. These interactions increase (↑) or decrease (↓) key elements of the systems underpinning the achievement of each goal. Image credit (Clockwise from Top Left): Pixabay/Pexels/KlausAires, Flickr/DFID licensed under [CC BY 2.0](https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/), and Pixabay/12019/3005398/paislie. (Marco et al 2020).

Η ολοένα αυξανόμενη εμφάνιση τέτοιων ιών συνδέεται στενά με την παραγωγή τροφίμων και την κερδοφορία των πολυεθνικών του τομέα. Όποιος θέλει να καταλάβει γιατί οι ιοί γίνονται όλο και πιο επικίνδυνοι, πρέπει να ερευνήσει το βιομηχανικό αγροτικό μοντέλο και ιδίως την κτηνοτροφία. Προς το παρόν, ελάχιστες κυβερνήσεις και ελάχιστοι επιστήμονες μοιάζουν αποφασισμένοι να το κάνουν, τουναντίον το αντίθετο. Όταν εμφανίζεται μια νέα επιδημία, οι κυβερνήσεις, τα ΜΜΕ, ακόμα και το μεγαλύτερο μέρος του ιατρικού κατεστημένου, εστιάζουν στην έκτακτη κατάσταση

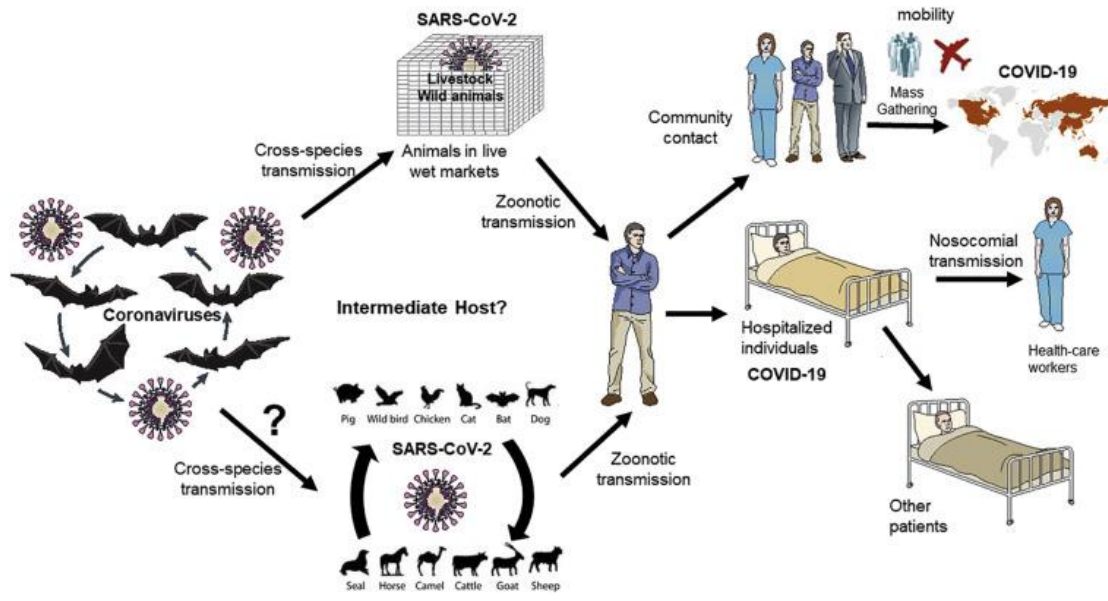
που έχουν μπροστά τους και αδιαφορούν για τις δομικές αιτίες που οδηγούν τόσο πολλούς περιθωριακούς παθογόνους παράγοντες στην ξαφνική παγκόσμια διασημότητα, τον έναν μετά τον άλλον (Wallace 2016).

Προχωρώντας πιο πέρα, εκτός από την αγροτοβιομηχανική παραγωγή, υπάρχει και μεγαλύτερη εικόνα. Το κεφάλαιο πρωτοστατεί στην αρπαγή γαιών στα τελευταία παρθένα δάση και στις τελευταίες μικρές καλλιέργειες του πλανήτη. Οι επενδύσεις οδηγούν στην αποψίλωση των δασών και εμμέσως στην ανάδυση νέων ασθενειών. Η λειτουργική ποικιλομορφία και πολυπλοκότητα που εκπροσωπούν αυτές οι μεγάλες εκτάσεις γης «βελτιστοποιούνται» με τέτοιο τρόπο, ώστε οι μέχρι πρότινος περιορισμένοι παθογόνοι παράγοντες διαχέονται στα τοπικά κοπάδια και τις ανθρώπινες κοινότητες. Ο πλανήτης Γη είναι πλανήτης Αγρόκτημα πλέον, σε ό,τι αφορά τόσο τη βιομάζα όσο και τη χρήση της γης. Σχεδόν το σύνολο του νεοφιλελεύθερου εγχειρήματος είναι οργανωμένο γύρω από τη στήριξη των προσπαθειών επιχειρήσεων που έχουν τη βάση τους στις πιο προηγμένες βιομηχανικές χώρες να κλέψουν τη γη και τους πόρους των πιο αδύναμων χωρών. Το αποτέλεσμα είναι πολλοί από τους νέους παθογόνους παράγοντες που προηγουμένως περιορίζονταν από μακράιωνα δασικά οικοσυστήματα να απελευθερώνονται, απειλώντας ολόκληρο τον κόσμο. Η οργανωμένη αγροτική παραγωγή που αντικαθιστά τα φυσικά οικολογικά συστήματα προσφέρει ακριβώς τα μέσα με τα οποία οι παθογόνοι παράγοντες εξελίσσουν τους πιο λοιμογόνους και μολυσματικούς τους φαινότυπους. Η ανάπτυξη γενετικών μονοκαλλιεργειών στα οικόσιτα ζώα απομακρύνει όλες τις ανοσολογικές «ζώνες πυροπροστασίας» που θα μπορούσαν να επιβραδύνουν τη μετάδοση των ιών. Αντίθετα, τα μεγαλύτερα πληθυσμιακά μεγέθη επιταχύνουν τους ρυθμούς μετάδοσης. Τόσο μεγάλες πυκνότητες καταστέλλουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Η μεγάλη διακίνηση, απαίτηση της οποιαδήποτε βιομηχανικής παραγωγής, δημιουργεί μια διαρκώς ανανεούμενη δεξαμενή ευπαθών ομάδων, που είναι το καύσιμο για την εξέλιξη της λοιμοτοξικότητας.



Morse et al (2012). Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. Lancet 380:1956-1965.

Στην περίπτωση του SARS-CoV-2 η ιχνηλάτηση των επαφών τω πρώτων κρουσμάτων



The emergence of SARS-CoV-2
Zowalaty & Jarhult 2020 One Health

οδήγησε στη Χονδρική Αγορά Θαλασσινών της Γιουχάν, όπου κρατούνταν και άγρια ζώα. Όμως, δεν πρέπει να εστιάζουμε μόνο στην αγορά της Γιουχάν, γιατί έτσι χάνουμε το γεγονός ότι σήμερα παγκοσμίως κυριαρχεί η σταδιακή μορφοποίηση του «άγριου φαγητού» ως κλάδου οικονομικής δραστηριότητας. Καθώς η βιομηχανική παραγωγή (χοιρινά, πουλερικά κ.λπ) επεκτείνεται σε περιοχές παρθένων δασών, ασκεί πιέσεις σε όσους επενδύουν στην άγρια τροφή να σκάβουν βαθύτερα μέσα στο δάσος, αυξάνοντας τη διεπαφή με νέους παθογόνους παράγοντες όπως ο SARS-CoV-2, και βέβαια και τη διάδοσή τους.

Φαίνεται, λοιπόν, πώς ένα υποτιθέμενο υγειονομικό θέμα, οι αναδυόμενες λοιμώξεις και οι επιδημίες που σχετίζονται με αυτές, έχουν πολύπλοκες διαστάσεις, περιβαλλοντικές, οικονομικές και κοινωνικές και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με έναν ολοκληρωμένο και ενοποιημένο τρόπο (Marco et al 2020).

Το τίμημα της συνδεσιμότητας; Όλες οι συνδέσεις δεν είναι καλές

Το παγκόσμιο ταξιδιωτικό δίκτυο έχει πρωτοφανή στην ιστορία συνδεσιμότητα σήμερα. Αλλαγή ενός υποσυστήματος μπορεί να είχε μηδαμινή επίδραση στο υπερσύστημα, αν εξέλπιαν οι ταχείες διασυνδέσεις/υπερσυνδέσεις.

Όταν σε ένα σύστημα οι συνδέσεις/επαφές είναι πολλές, ενδέχεται αρκετές από αυτές να μην είναι χρήσιμες. Επίσης, η μεγάλη συνδεσιμότητα οδηγεί σε εκθετική ανάπτυξη του συστήματος, που μερικές φορές οδηγεί στην καταστροφή του, σύμφωνα με συστημικούς όρους. Στην ιατρική παράδειγμα αποτελεί ο αυτισμός: θεωρείται ότι η αυτιστική διαταραχή είναι το αποτέλεσμα του ανεπιτυχούς ή ανύπαρκτου «κλαδέματος» (pruning) των πολλαπλών νευρικών συνάψεων που αναπτύσσονται στην ηλικία περίπου των 2 ετών, με σκοπό να διατηρηθούν οι επωφελείς συνάψεις. Η παραμονή συνδέσεων που δεν είναι ωφέλιμες (άσκοπη υπερσυνδεσιμότητα) οδηγεί σε μειωμένη λειτουργικότητα του συστήματος και στην ανάδυση του αυτισμού ως παθολογικής κατάστασης (Courchesne 2004; Stanfield et al 2007).

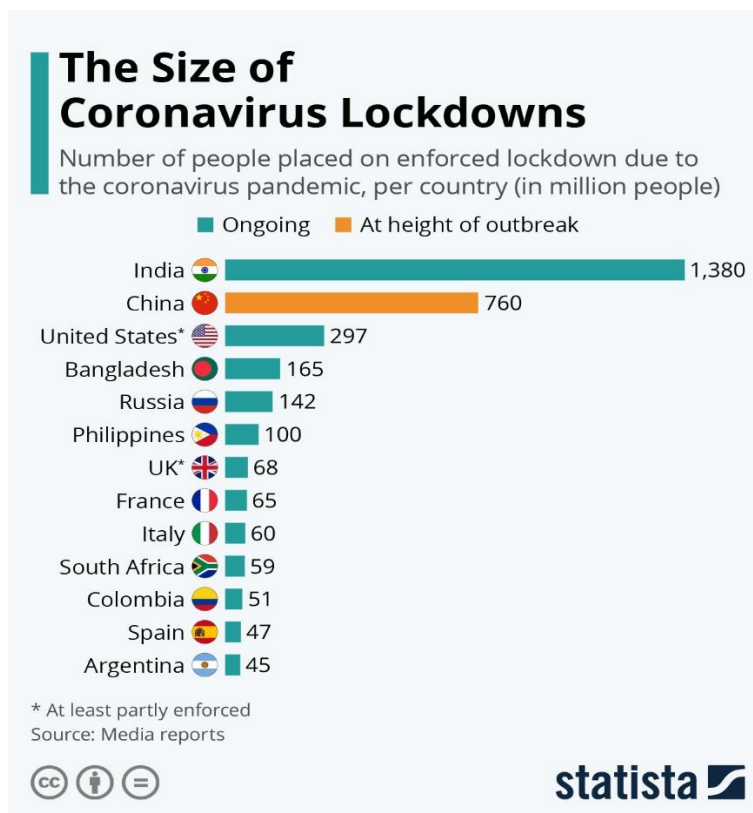
Σύμφωνα με όσα αναφέρονται στο βιβλίο της Γένεσης, στη Βαβυλώνα (Βαβέλ), την αρχαία πόλη της Μεσοποταμίας που χτίστηκε μετά το μεγάλο μυθικό κατακλυσμό, η ανθρωπότητα ήταν ενωμένη: «Και είπε τότε ο Κύριος: «Ϊδού έως τώρα ένας λαός είναι αυτοί και μίαν γλώσσαν ομιλούν όλοι, [...] και νομίζουν ότι τώρα δε θα τους λείψει τίποτε από όσα σκέπτονται να κάνουν». Και το πρώτο πράγμα που σκέφτηκαν να κάνουν οι κάτοικοι της Βαβυλώνας ήταν να χτίσουν έναν πύργο τόσο ψηλό, που θα έφτανε στους ουρανούς. Σύμφωνα με τη Γένεση, ο Θεός τιμώρησε τους ανθρώπους καταστρέφοντας το οικοδόμημα, προκάλεσε σύγχυση στις γλώσσες τους και τους διέσπειρε σε όλο τον τότε γνωστό κόσμο. Η ιστορία αυτή αντικατοπτρίζει την απερισκεψία της ύβρεως, αλλά εμείς συνήθως εστιάζουμε στις συνέπειες της πολυγλωσσίας. Συχνά παραβλέπουμε το γεγονός ότι η τιμωρία των Βαβυλωνίων δεν είναι τόσο οι διαφορετικές γλώσσες, όσο η μεταξύ τους αποσύνδεση (Christakis & Fowler 2009). Προεκτείνοντας την ερμηνεία που δίνουν οι Christakis & Fowler στον πύργο της Βαβέλ, μπορούμε να πούμε ότι όπου υπάρχει εκθετική και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη του συστήματος από πλευράς συνδεσιμότητας, μπορεί να προκύψει αιφνίδια απώλεια των συνδέσεων ως αποτέλεσμα της χαοτικής και υπερβολικής ανάπτυξης.

Κατάργηση συνδέσεων: Ευκαιρία για δημιουργία νέων – Ευκαιρία για ενίσχυση της αυτό-αναφοράς

Κύριο μέτρο αντιμετώπισης CoViD-19, καθώς δεν υπάρχει θεραπεία: η υγιεινή των χεριών, δηλαδή, καθαριότητα = κάθαρση και κοινωνική αποστασιοποίηση. Υγιεινή των χεριών + κοινωνική αποστασιοποίηση = αποκοπή περιττών συνδέσεων.

Υπολογίστηκε επίσης, ότι γύρω στις αρχές Απριλίου 2020 περίπου 2,6 δισεκατομμύρια άνθρωποι (το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού) βρισκόταν σε κάποια μορφή lockdown ή καραντίνας.

Όμως, παρά την κοινωνική αποστασιοποίηση, υπάρχει δυνατότητα για τεράστια διάχυση πληροφορίας και μηνυμάτων. Παράλληλα, ευκαιρία για ενδοσκόπηση, εσωστρέφεια, αυτοαναφορά και ουσιαστική σύνδεση με τον εαυτό.



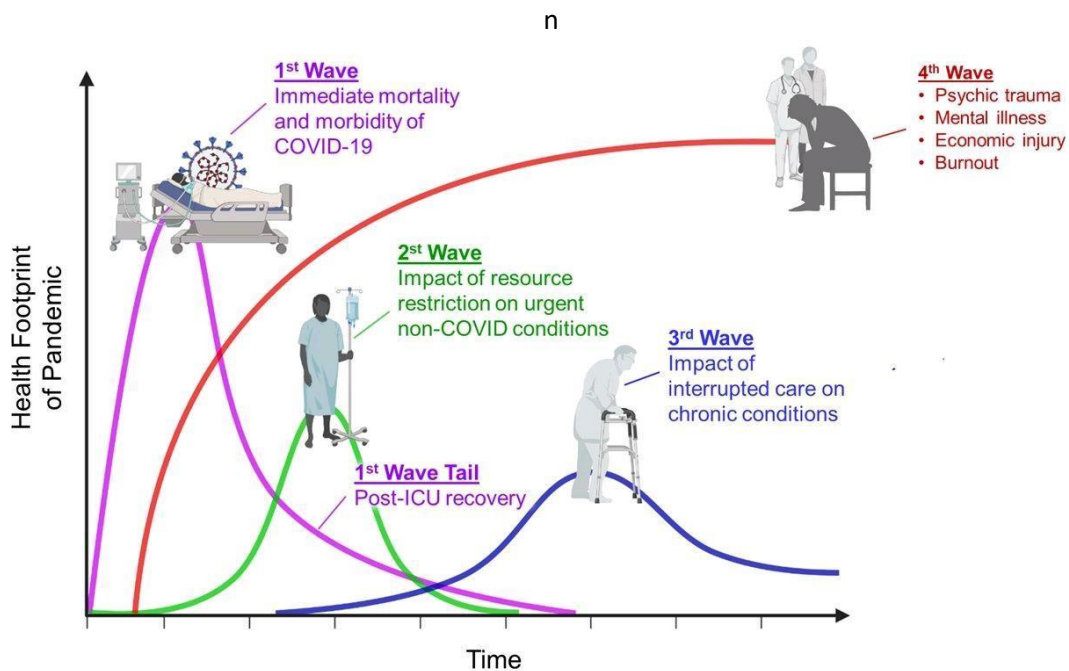
Το μήνυμα της κοινωνικής αποστασιοποίησης στηρίχθηκε στην έννοια της ενσυναίσθησης και της αλληλεγγύης προς τους ηλικιωμένους/ευπαθείς (προσπάθεια να στηριχτούν τα περιφερικά μέλη του συστήματος να παραμείνουν στο σύστημα) – κατάργηση συνδέσεων με σκοπό την εξασφάλιση της συνοχής και ακεραιότητας του συστήματος – παρατηρήθηκε σύσφιξη των οικογενειακών σχέσεων - αναδιοργάνωση του συστήματος (όπου αυτές ήταν καλές και είχαν χαλαρώσει από το βάρος της πολύπαθης καθημερινότητας με τις πολλαπλές διασυνδέσεις...).

Τι προτείνουν οι ειδικοί: αγαπήστε τους δικούς σας, να γελάτε, να κάνετε θετικές σκέψεις. Όμως, όλοι αυτοί είναι οι τρόποι έκκρισης της ωκυτοκίνης, της ορμόνης της συνδεσιμότητας. Άρα, μήπως πρόκειται για πιο ουσιαστική συνδεσιμότητα τελικά και απλώς για την κατάργηση της επιβλαβούς υπερσυνδεσιμότητας;

Απώλειες: Κύριες και παράπλευρες

Υγειονομικές-απώλεια ζωής και νοσηρότητα από τον SARS-CoV-2, που ακόμη δεν έχουν πλήρως αποτυπωθεί.

Επίσης, αναμένεται αύξηση νοσηρότητας και από άλλες αιτίες, καθώς λιγότεροι κάνουν χρήση των ιατρικών υπηρεσιών εν μέσω καραντίνας (αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικά αίτια, όπως ο φόβος να μολυνθούν από τον ιό κατά την επίσκεψή τους στο νοσοκομείο και η υποκειμενική θεώρησή τους ότι το ιατρικό προσωπικό δεν έχει χρόνο να ασχοληθεί με τη θεραπευτική αντιμετώπιση άλλων ιατρικών προβλημάτων, λόγω των ανειλημμένων υποχρεώσεων του που σχετίζεται με την αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19).



Retrieved from LinkedIn on 30/3/2020 from Victor Tseng @Vector Sting

Επίσης, σύμφωνα με μελέτη που έγινε κατά τη διάρκεια της καραντίνας σε 55 χώρες και αφορούσε συμπλήρωση ερωτηματολογίων από 426 επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καταγράφηκε ότι μόνο το 20% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο τόσο στην οξεία φάση όσο και στη φάση της αποκατάστασης στα νοσηλευτικά τους ιδρύματα κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19. Επίσης, καταγράφηκε ότι η έλλειψη βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερες πιθανότητες θανάτου και μικρότερες πιθανότητες καλής λειτουργικής έκβασης των ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Worp, Sandset, Dichgans, Caso 2020). Αναφορές ιατρικών ομάδων στην Ευρώπη, Αμερική και Αυστραλία επισημαίνουν ότι παρατηρείται 30% μείωση στα επείγοντα όσον αφορά τα έκτακτα καρδιακά συμβάματα και 50% μείωση στις νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις καρκίνου και υπάρχει ο φόβος ότι αυτό οφείλεται στο ότι δεν προσέρχεται ο κόσμος στα νοσοκομεία. Κάτι αντίστοιχο είχε παρατηρηθεί και το 2003, στη διάρκεια της επιδημίας SARS, του πρώτου corona ιού, σύμφωνα με μελέτη στην Ταϊβάν, όπου είχε αναφερθεί πως περίπου τα 2/3 των ασθενών με καρκίνο

πνεύμονα δεν επισκέπτονταν το νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της επιδημίας λόγω φόβου, ενώ περισσότερο από το 1/3 των ασθενών θεωρούσαν τον ιό τότε περισσότερο επικίνδυνο από την κακοήγη νόσο τους (Chen YM, Perng RP, Chu H, et al 2004).

Οικονομικές απώλειες, ανεργία, παγκόσμια οικονομική ύφεση άλλοτε άλλου βαθμού, φαινόμενα απάτης (κλέβουν κωδικούς από πιστωτικές κάρτες και λογαριασμούς). Διακοπή εμπορίου και ταξιδιών, τάση για πολιτική αναταραχή (Pike et al 2014; Zhou 2020).

Ρατσισμός και στίγμα, ξενοφοβία (τόσο για τους νοσούντες, ειδικά στην αρχή της επιδημίας, όσο και για τις χώρες με τα περισσότερα κρούσματα ή με την καθυστερημένη λήψη μέτρων).

Έλλειψη εμπιστοσύνης του κοινού στις αρχές ενίοτε.

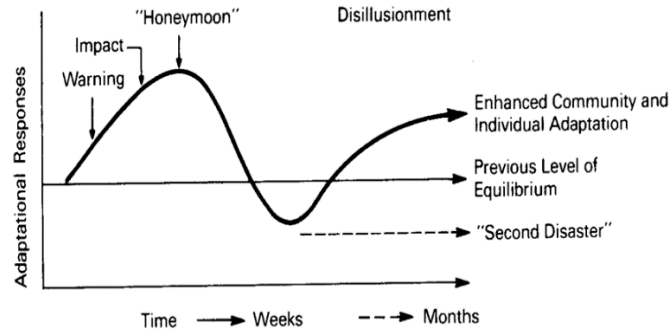
Καραντίνα και ενδοοικογενειακή βία.

Καραντίνα και ψυχολογικές επιπτώσεις: Τα άτομα που τίθενται σε καραντίνα είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν μια τεράστια γκάμα συμπτωμάτων στρες και αγχωδών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κακής διάθεσης, της αϋπνίας, του στρες, του άγχους, του θυμού, της ευερεθιστότητας, της συναισθηματικής εξάντλησης, της κατάθλιψης και του μετατραυματικού στρες (Brooks et al 2020). Οι ευπαθείς ομάδες για την ανάπτυξη μακροπρόθεσμων προβλημάτων υγείας είναι το ιατρικό προσωπικό που εργάζεται στην πρώτη γραμμή, νέοι άνθρωποι κάτω των 30 ετών, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και εκείνοι που ζουν σε συνθήκες επισφάλειας, για παράδειγμα εξαιτίας της φτώχειας, κάποιας αναπηρίας ή ενός υποκείμενου προβλήματος ψυχικής υγείας. Υπάρχουν αμέτρητες πηγές στρες σε ένα lockdown: ο κίνδυνος λοίμωξης, ο φόβος απέναντι στο ενδεχόμενο της ασθένειας ή της απώλειας αγαπημένων προσώπων, όπως επίσης και η προοπτική οικονομικών δυσχερειών. Σε περιπτώσεις όπου οι γονείς βρίσκονται σε καραντίνα με τα παιδιά τους, οι συνέπειες γίνονται ακόμη πιο βαριές. Σε μια μελέτη, 28% των γονιών σε καραντίνα διαγνώστηκαν με «διαταραχή ψυχικής υγείας που συνδέεται με το τραύμα». Ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας, σχεδόν το 10% παρουσίασε «έντονα συμπτώματα κατάθλιψης» ακόμα και για τρία χρόνια μετά τη λήξη της καραντίνας. Άλλη έρευνα, η οποία κατέγραφε τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του SARS μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, διαπίστωσε μακροπρόθεσμο κίνδυνο αλκοολισμού, αυτοσυνταγογράφησης και συμπεριφοράς «αποφυγής». Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και χρόνια μετά την καραντίνα, ορισμένοι επαγγελματίες υγείας εξακολουθούν να αποφεύγουν τη στενή επαφή με τους ασθενείς τους, με το να μην εμφανίζονται στη βάρδια τους.

Στις χώρες που εφαρμόστηκε το lockdown, παρατηρήθηκε από την αρχή ήδη το «φαινόμενο αποφυγής», όπου οι άνθρωποι φοβούνται να πάνε στη δουλειά τους λόγω του φόβου της λοίμωξης. Το σημαντικό είναι ότι το φαινόμενο αυτό, σύμφωνα με την ψυχολογία του τραύματος και τις μακροχρόνιες επιπτώσεις των φυσικών καταστροφών, όπως τις γνωρίζουμε εδώ και δεκαετίες, θα παρουσιάσει μία δεύτερη κορύφωση («δεύτερη, κρυφή πανδημία»), 3-6 μήνες αργότερα, ακριβώς, δηλαδή, τη στιγμή που θα απαιτείται η εργασία όλων προκειμένου η οικονομία να ανακάμψει. Μάλιστα, τα πιο επιρρεπή άτομα, ακόμη και αν επιστρέψουν στη θέση τους,

αναμένεται να είναι έως και 35% λιγότερο παραγωγικά, σύμφωνα με έρευνα της Eurofound.

FIGURE 1.2
Phases of Response to Disaster



The phases of disaster response—When disaster strikes, Beverly Raphael, 1986.

Αν σκεφτεί κανείς ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση η καραντίνα δεν αφορά σε ένα χωριό, μια πόλη ή έστω μια ολόκληρη περιοχή, αλλά 2,6 δισεκατομμύρια ανθρώπους ταυτόχρονα (1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού), αντιλαμβάνεται κανείς ότι η κλίμακα της κατάστασης είναι πρωτοφανής, ώστε διεθνείς μελετητές μιλούν για το μεγαλύτερο ψυχολογικό πείραμα που έχει συμβεί ποτέ (Hoof 2020).

Καραντίνα, μοναξιά: μοναξιά, όπως πείνα.

Προκαταρκτικά ευρήματα μελετητών στο MIT των ΗΠΑ αποκαλύπτουν ότι η μοναξιά όσο και η πείνα αφήνουν το ίδιο περίπου νευρωνικό αποτύπωμα στον εγκέφαλο, και μάλιστα στη μέλαινα ουσία (substantia nigra) του μεσεγκεφάλου (πρόκειται για βασικά γάγγλια), που είναι το κέντρο παραγωγής του βασικού νευροδιαβιβαστή, της ντοπαμίνης και συνιστά το κέντρο ανταμοιβής και κινήτρων. Η μελέτη έδειξε ότι η χρόνια κοινωνική απομόνωση μπορεί να μοιάζει με το χρόνιο υποσιτισμό (Tomona et al 2020).

Είναι ήδη γνωστό ότι η μοναξιά και η απομόνωση έχουν τόσο ψυχικές. Όσο και σωματικές επιπτώσεις: μεγαλύτερη πιθανότητα για καρδιοπάθειες, εγκεφαλικά, άνοια, παχυσαρκία, κατάθλιψη, στρες, κακή διάθεση, αϋπνία, δυσκολία συγκέντρωσης, κ.ά. Έρευνα είχε εκτιμήσει ότι η παρατεταμένη μοναξιά ισοδυναμεί με το κάπνισμα 15 τσιγάρων ημερησίως, ενώ σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αίσθηση μοναξιάς μπορεί να αυξήσει έως 26% τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου, ενώ η κοινωνική απομόνωση κατά 29% και η μοναχική ζωή κατά 32%. Σύμφωνα με τους εξελικτικούς ψυχολόγους, η μοναξιά, όπως η πείνα και η δίψα, δρα σαν ψυχοβιολογικό «καμπανάκι», για να ωθήσει τους ανθρώπους να αναζητήσουν την κοινωνική διασύνδεση με τους άλλους, καθώς κάτι τέτοιο θα αποβεί επωφελές για την επιβίωση όλων.

Βεβαίως, εν μέσω καραντίνας οι πλατφόρμες βιντεοδιασκέψεων (Zoom, Webex κ.ά), το Skype, το Facebook κ.ά., μπορούν να βοηθήσουν, αλλά απαιτούν περισσότερη

δουλειά από τον εγκέφαλο από ό,τι η φυσική παρουσία. Από την άλλη, η πανδημία συνέβη σε μια εποχή όπου περισσότεροι άνθρωποι από κάθε άλλη εποχή στην ανθρώπινη ιστορία άνθρωποι ζουν μόνοι τους (αρκεί να αναλογιστεί κανείς ότι στη Στοκχόλμη περίπου δύο στα τρία νοικοκυριά αποτελούνται από ένα μόνο άτομο). Έτσι, η πανδημία δεν μπορεί παρά να επιδεινώσει τη μοναξιά μερικών ανθρώπων. Ελπίδα των ψυχολόγων και των ψυχιάτρων είναι ότι το πρόβλημα θα είναι προσωρινό και δε θα αποκτήσει χαρακτηριστικά χρόνια διαταραχής. Όμως, ορισμένοι άνθρωποι, ακόμη και μετά τη λήξη των περιοριστικών μέτρων, θα δυσκολευτούν ψυχολογικά να βγουν από την απομόνωσή τους. Οι ψυχολόγοι υπενθυμίζουν τις περιπτώσεις ανθρώπων που σώθηκαν από τα ναζιστικά στρατόπεδα συγκέντρωσης και, παρόλο που στη συνέχεια έφτιαξαν τη ζωή τους, συνέχισαν να αποθηκεύουν τρόφιμα στο σπίτι τους, καθώς το τραύμα είχε αποτυπωθεί στο νου και την ψυχή τους. Όπως ανησυχούμε για την επερχόμενη οικονομική ύφεση, θα έπρεπε ίσως να ανησυχούμε και για μια κοινωνική ύφεση, ένα συνεχιζόμενο μοτίβο κοινωνικής αποστασιοποίησης πέρα από την πανδημία, κάτι που θα έχει ευρύτερες κοινωνικές επιπτώσεις, ιδίως για τους πιο ευάλωτους.

Ένα σημείο που ακόμη δεν έχει πάρει την αρμόζουσα διάσταση ακόμη, κατά την προσωπική μου γνώμη, είναι και το γεγονός ότι τα νεογνά που γεννιούνται από μητέρα θετική στον ιό SARS-CoV-2 απομακρύνονται περίπου για 2 εβδομάδες από τη μητέρα τους (ή μέχρι να έχει εκείνη δύο αρνητικά στον ιό τεστ), γεγονός που γνωρίζουμε πόσο επιζήμιο είναι για τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη του νέου οργανισμού.

Υπερβολική και άκριτη πληροφόρηση: όροι που κυριαρχούν: fake news, infodemics (είπε ο ΠΟΥ). Είναι σε όλους μας οικεία τα αχρείαστα συναισθήματα άγχους όπου μέσω των ΜΜΕ μετράμε και ξαναμετράμε τους νεκρούς σε τοπικό επίπεδο ή σε πλανητικό επίπεδο, σε ημερήσια, εβδομαδιαία και μηνιαία βάση, κάτι που δεν κάναμε ποτέ – είναι η αλήθεια – στο παρελθόν για τους θανάτους που προκλήθηκαν σε κάθε χώρα χωριστά και τον πλανήτη συνολικά από τον καρκίνο, για παράδειγμα. Ο γνωστός στη Γαλλία νεοφιλόσοφος Bernard-Henri Levy, ο οποίος αρέσκεται, με επιτυχία μάλιστα, να προκαλεί πηγαίνοντας αντίθετα στο ρεύμα, λέει πως «θα πρέπει να μάθουμε να σεβόμαστε αυτό που λέγεται απόσταση ασφαλείας από τα δίκτυα «αντικοινωνικής δικτύωσης» και την πυρετώδη μανία τους να αναπαράγουν ψευδείς ειδήσεις» (Levy 2020), κάνοντας ένα λογοπαίγνιο παίζοντας με την έννοια κοινωνικής-αντικοινωνικής δικτύωσης.

Θυσία της ιδιωτικότητας;

Ο ισραηλινός ιστορικός και συγγραφέας Yuval Noah Harari σε ένα άρθρο του στους Financial Times αναδεικνύει μία άλλη πτυχή της σημερινής πανδημίας (Harari 2020).

«Πολλά από τα βραχυπρόθεσμα έκτακτα μέτρα θα γίνουν στο μέλλον αναπόσπαστο κομμάτι της ζωής μας. Αυτή είναι η φύση των καταστάσεων έκτακτης ανάγκης, επισπεύδουν τις ιστορικές διαδικασίες και συγκυρίες. Αποφάσεις που υπό κανονικές συνθήκες μπορεί να χρειάζονταν χρόνια διαβουλεύσεων για να ληφθούν, παίρνονται πλέον μέσα σε λίγες ώρες. Ωθείται η χρήση νέων, παράκαιρων, ακόμη και επικίνδυνων τεχνολογιών, επειδή είναι μεγαλύτερος ο κίνδυνος της απραξίας. Χώρες ολόκληρες μετατρέπονται σε πειραματόζωα σε μεγάλης κλίμακας κοινωνικά

πειράματα. Τι συμβαίνει όταν όλοι εργάζονται από το σπίτι και επικοινωνούν μόνο εξ' αποστάσεως; Τι συμβαίνει όταν ολόκληρα σχολεία και πανεπιστήμια κάνουν τα μαθήματα διαδικτυακά; Υπό κανονικές συνθήκες οι κυβερνήσεις, οι επιχειρήσεις και τα εκπαιδευτικά συμβούλια ουδέποτε θα συναινούσαν στη διεξαγωγή τέτοιων πειραμάτων. Αλλά αυτές δεν είναι κανονικές συνθήκες», γράφει.

Σύμφωνα με το Harari, δύο είναι οι σημαντικές επιλογές που αντιμετωπίζουμε σήμερα:

- Ολοκληρωτική παρακολούθηση ή ενδυνάμωση των πολιτών;

«Για να σταματήσει η πανδημία, ολόκληροι πληθυσμοί καλούνται να συμμορφωθούν με ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές και δύο βασικοί τρόποι υπάρχουν για να επιτευχθεί αυτό: ο ένας είναι να παρακολουθεί η κυβέρνηση τους πολίτες και να τιμωρεί όσους παραβιάζουν τους κανόνες. Σήμερα, για πρώτη φορά στην ανθρώπινη ιστορία, η τεχνολογία καθιστά εφικτή τη διαρκή παρακολούθηση όλων... Αν δεν προσέξουμε, η επιδημία μπορεί να σηματοδοτήσει μια σημαντική καμπή στην ιστορία της παρακολούθησης. Όχι μόνο επειδή θα μπορούσε να λειάνει το δρόμο για την ανάπτυξη εργαλείων μαζικής επιτήρησης σε χώρες που τις έχουν απορρίψει μέχρι τώρα, αλλά ακόμη περισσότερο επειδή σηματοδοτεί μια δραματική μετάβαση από την επιδερμική στη λεπτομερή παρακολούθηση... Εάν οι εταιρείες και οι κυβερνήσεις αρχίσουν να συλλέγουν κατά μαζικό τρόπο βιομετρικά δεδομένα, μπορούν να φθάσουν στο σημείο να μας γνωρίζουν πολύ καλύτερα από ό,τι γνωρίζουμε εμείς οι ίδιοι τον εαυτό μας και τότε όχι μόνο θα μπορούν να προβλέψουν τα αισθήματά μας, αλλά και να τα χειραγωγήσουν και να μας πουλήσουν οτιδήποτε – από προϊόντα μέχρι πολιτικούς... Θα μπορούσε, φυσικά, να υποστηρίξει κανείς την ανάγκη βιομετρικής παρακολούθησης ως προσωρινού μέτρου στη διάρκεια μιας έκτακτης κατάστασης, που θα σταματούσε με τη λήξη της. Αλλά, τα προσωρινά μέτρα έχουν την κακή συνήθεια να διαρκούν περισσότερο από τις καταστάσεις έκτακτης ανάγκης... Τα τελευταία χρόνια μαίνεται μια μεγάλη μάχη για την ιδιωτικότητά μας. Η κρίση του ιού αυτού μπορεί να είναι το σημείο βρασμού αυτής της μάχης, γιατί όταν οι άνθρωποι καλούνται να επιλέξουν μεταξύ της ιδιωτικότητας και της υγείας, συνήθως επιλέγουν την υγεία...

Όμως, στον αντίποδα της καθιέρωσης καθεστώτων ολοκληρωτικής επιτήρησης για τον έλεγχο της επιδημίας, αναφέρει ο Harari, είναι η ενδυνάμωση των πολιτών: «διενέργεια εξετάσεων για τον ιό σε ευρύ φάσμα του πληθυσμού, ειλικρινή αναφορά των κρουσμάτων από τους πάσχοντες και προθυμία συνεργασίας ενός καλά πληροφορημένου κοινού. Αλλά για να επιτευχθεί ένα τέτοιο επίπεδο συμμόρφωσης και συνεργασίας απαιτείται εμπιστοσύνη: αντί να χτίσουμε ένα καθεστώς επιτήρησης, δεν είναι πολύ αργά για την ανοικοδόμηση της εμπιστοσύνης των ανθρώπων στην επιστήμη, στις δημόσιες αρχές, τα ΜΜΕ. Η επιδημία αυτή συνιστά, επομένως, μια μεγάλη δοκιμασία της κοινωνικής ευθύνης. Το διάστημα που ακολουθεί ο καθένας μας πρέπει να επιλέξει να εμπιστευτεί τα επιστημονικά δεδομένα και τους ειδικούς στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και όχι τις αβάσιμες θεωρίες συνωμοσίας και πολιτικούς που νοιάζονται μόνο για τους εαυτούς τους. Αν δεν καταφέρουμε να κάνουμε τη σωστή επιλογή, μπορεί να υπογράψουμε την παράδοση των πιο πολύτιμων ελευθεριών μας, πιστεύοντας ότι αυτός είναι ο μόνος τρόπος για να διασφαλίσουμε την υγεία μας».

- Εθνικιστική απομόνωση ή παγκόσμια αλληλεγγύη;

«Η δεύτερη σημαντική επιλογή που αντιμετωπίζουμε έχει να κάνει με την εθνικιστική απομόνωση ή την παγκόσμια αλληλεγγύη. Τόσο η πανδημία COVID-19 όσο και η οικονομική κρίση που προκαλεί είναι παγκόσμια προβλήματα, που μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά μόνο με παγκόσμια συνεργασία... Για να νικήσουμε τον ιό πρέπει πρωτίστως να ανταλλάσσουμε πληροφορίες παγκοσμίως, μέσα από ένα κλίμα παγκόσμιας εμπιστοσύνης και συνεργασίας. Οι χώρες θα πρέπει να είναι πρόθυμες να ανταλλάσσουν πληροφορίες ανοιχτά και να ζητούν ταπεινά συμβουλές και να μπορούν να εμπιστεύονται τα δεδομένα και τις γνώσεις που λαμβάνουν. Απαιτείται, επίσης, παγκόσμια προσπάθεια για την παραγωγή και τη διανομή ιατρικού εξοπλισμού, αντί κάθε χώρα να προσπαθεί να το κάνει αυτό τοπικά και να αποθηκεύει ό,τι εξοπλισμό μπορεί να εξασφαλίσει. Μια συντονισμένη παγκόσμια προσπάθεια θα μπορούσε να επιταχύνει σημαντικά την παραγωγή και να διασφαλίσει ότι ο σωστικός εξοπλισμός διανέμεται πιο δίκαια... Μια πλούσια χώρα με λίγα κρούσματα πρέπει να είναι πρόθυμη να στείλει πολύτιμο εξοπλισμό σε μια φτωχότερη χώρα με πολλά κρούσματα, πιστεύοντας ότι όταν χρειαστεί βοήθεια, οι άλλες χώρες θα σπεύσουν να τη συνδράμουν... Έτσι, η βοήθεια θα ρέει προς τα εκεί όπου υπάρχει ανάγκη».

Στην ανάλυση του Harari, όπως έγινε αντιληπτό, κυριαρχούν έννοιες όπως: αλληλεγγύη, ενδυνάμωση, δικαιοσύνη, ταπεινότητα, συνεργασία, εμπιστοσύνη, ανταλλαγή, ροή. Αυτές οι έννοιες είναι όροι συστημικότητας και δείχνουν ότι το πρόβλημα είναι πολύπλοκο και απαιτείται συστημική θεώρηση για την αντιμετώπισή του και όχι αναγωγιστικές προσεγγίσεις. Πρόκειται για την «ευκαιρία της ανθρωπότητας να υιοθετήσει την πορεία της παγκόσμιας αλληλεγγύης ή να βαδίσει στο δρόμο της ασυμφωνίας», όπως καταλήγει ο ισραηλινός ιστορικός και συγγραφέας.

Η άλλη όψη του νομίσματος

Μείωση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας από τη μείωση της ανθρώπινης δραστηριότητας-δελφίνια στη Βενετία-βατράχια στους δρόμους....μείωση της σεισμικής δραστηριότητας της γης.....ανάδυση άλλων, «καταπιεσμένων» συνδέσεων...(από τη μείωση της ανθρώπινης επισκεψιμότητας και των μετακινήσεων, αεροπορικών, θαλάσσιων και άλλων) (Corlett et al 2020).

Μεγάλη πρόοδος στη χρήση της τεχνολογίας-τηλεργασία-τηλεϊατρική-τηλεκπαίδευση-τηλεδιάσκεψη-τηλεδιακυβέρνηση (πιστοποιητικά μέσω διαδικτύου από δημόσιες υπηρεσίες)... πολυς χρόνος θα χρειαζόταν για να μπουν τέτοια προγράμματα σε εφαρμογή υπό κανονικές συνθήκες....Βίαιη εισαγωγή αλλά απαραίτητη....telehealth, e-health (Amos & Howard 2020).

Η πολιτική θέλησε να συνεργαστεί με το υγειονομικό σύστημα (ακολουθώντας μια top-down πρακτική) και οι επιστήμονες έκαναν διάχυση της γνώσης τους σε μια πρακτική bottom-up....

Άυλη επικοινωνία....μοίρασμα επιστήμης....η γνώση «κατέβηκε» χαμηλά και έγιναν όλοι κοινωνοί υψηλού επιπέδου πληροφορίας (αν και υπήρξαν και περιπτώσεις fake news – πάντοτε ελλοχεύει ο κίνδυνος των κακών συνδέσεων)

Γρήγορα έγινε ανεύρεση πόρων για στήριξη των υγειονομικών μονάδων (προστέθηκαν κρεβάτια ΜΕΘ...)

Στη συστημική αντιμετώπιση της πανδημίας από SARS-CoV-12 το ερώτημα δεν είναι να ανιχνευτούν οι παράγοντες κινδύνου που καθιστούν το άτομο υποψήφιο να ασθενήσει σοβαρά ή πώς θα αυξηθούν οι κλίνες ΜΕΘ. Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα γνωρίζουμε ότι >80% του πληθυσμού γενικά και >94% των παιδιών με τη λοίμωξη έχουν ήπια προς μέτρια συμπτώματα. Έτσι, το ερώτημα είναι πώς θα καταστήσουμε το ανοσοποιητικό μας σύστημα τόσο δυνατό και resilient, ώστε να ανήκουμε στο ποσοστό του 80% και > του πληθυσμού που θα ανταπεξέλθει καλώς τη νόσο. Η απάντηση σε αυτό το ερώτημα είναι πολυδιάστατη και τόσο πολύπλοκη όσο και η ίδια η νόσος. Αν σκεφτούμε ότι η νόσος σχετίζεται όχι μόνο με τον άνθρωπο και τα δημιουργήματά του αλλά και το οικοσύστημα, αντιλαμβάνεται κανείς ότι αυτή η απάντηση είναι αφενός δύσκολη, αφετέρου χρονοβόρα να επιτευχθεί, όμως πρέπει να γίνει η προσπάθεια ανεύρεσής της.

SARS-CoV-2: Είναι μία δομή διασκορπισμού;

Μπορούμε, όμως, να χρησιμοποιήσουμε τη διαταραχή αυτή με έναν θετικό τρόπο, «δραπετεύοντας» σε ένα υψηλότερο βαθμό εγρήγορσης και συνειδητοποίησης και να οργανώσουμε ένα πιο πλήρη τρόπο προσέγγισης και αντιμετώπισης της υγείας μας.

SARS-CoV-2 & Παγκόσμια Υγεία/Υγεία για Όλους/Ενιαία Υγεία (Global Health/Health for All/One Health)

Όπως φάνηκε, η σημερινή πανδημία αφορά όχι μόνο ολόκληρη την ανθρωπότητα (αφορά όλους τους ανθρώπους, ανεξαρτήτως έθνους, κρατους, οικονομικής κατάστασης κ.λπ και τα δημιουργήματα του ανθρώπου, όπως κοινωνίες, οικονομίες, εμπόριο, ταξίδια) αλλά και τον πλανήτη ολόκληρο (καθώς εμπλέκονται σε αυτήν η χλωρίδα και πανίδα του πλανήτη και το οικοσύστημα ολόκληρο) (Li et al 2020; WHO 2020). Αυτό την αναδεικνύει ως πρόβλημα Παγκόσμιας Υγείας και κατά συνέπεια η αντιμετώπιση πρέπει να έχει καθολική και παγκόσμια οπτική (Chen et al 2020).

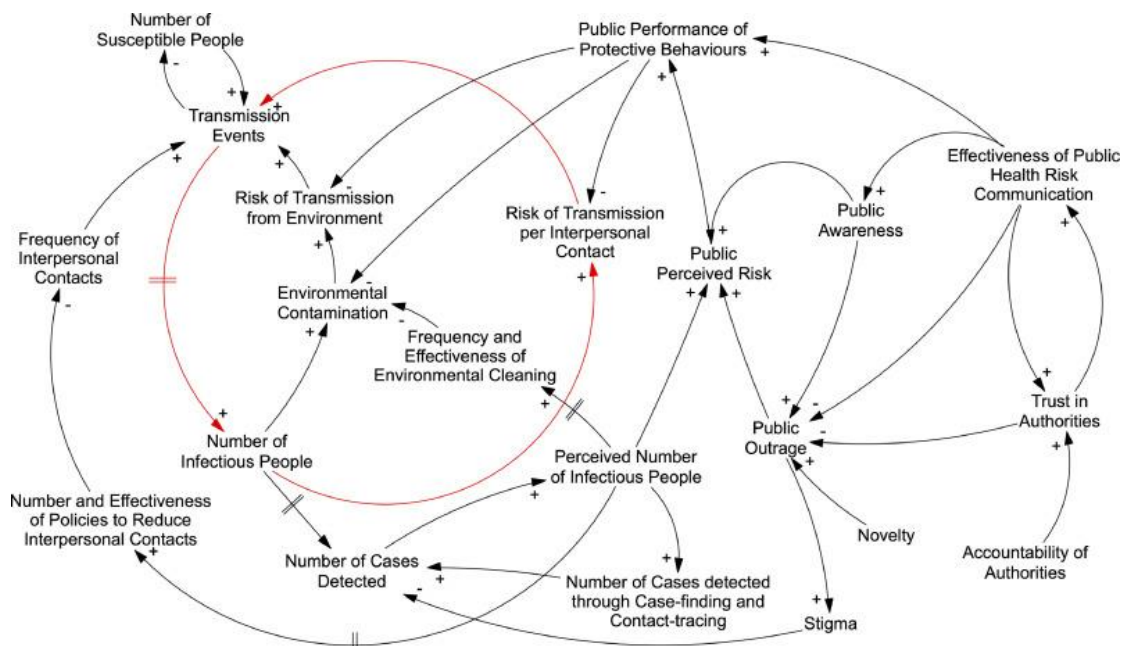
Επίσης, είναι αντιληπτή η διάσταση της «Ενιαίας Υγείας» (One Health perspective), όπως αυτή αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα (Hemida & Abdullah 2020; Zowalaty & Jarhult 2020).

Σε αυτό το σημείο αναδεικνύεται άλλη μία πτυχή της συστημικότητας του προβλήματος: οι ΗΠΑ κάποια στιγμή κατηγόρησαν την Κίνα ότι απέκρυψε τα στοιχεία της λοίμωξης και δε μετέδωσε τα νέα εγκαίρως προς την παγκόσμια κοινότητα. Ανεξάρτητα από την αλήθεια ή μη του γεγονότος, είναι φανερό ότι σε μια παγκόσμια κοινότητα (με τις πολυπληθείς συνδέσεις σε όλα τα επίπεδα, όπως αυτά αναλύθηκαν προηγούμενα) το κάθε «επίγον» πρόβλημα μιας χώρας πρέπει να αντιμετωπίζεται ως δυνητικά παγκόσμια επείγουσα κατάσταση, γιατί η περιχαράκωση του προβλήματος μπορεί να παρακωλύσει την εγρήγορση και την προσπάθεια επίλυσής του (Gilmour et al 2020).

Έτσι, επιστήμονες από ποικίλα επιστημονικά πεδία (ιατρική, κτηνιατρική, ανθρωπιστικές επιστήμες, κοινωνικές επιστήμες, περιβαλλοντική υγεία) είναι απαραίτητο να συνεργαστούν για την ανεύρεση κοινών λύσεων (Kelly et al 2017; Zowalaty & Jarhult 2020).

SARS-CoV-2, πολυπλοκότητα και αυτό-οργάνωση

Η συγκεκριμένη λοίμωξη έχει όπως αναγράφηκε τεράστιες διαστάσεις και όχι μόνο υγειονομικές, καθώς εμπλέκονται πολλοί παράγοντες όχι μόνο ως προς την ανάδυσή της, αλλά και την εξάπλωσή της και την αντιμετώπισή της. Πολύπλοκοι βρόχοι ανατροφοδότησης σχετίζονται με την πανδημία αυτή, όπως φαίνεται σχηματικά παρακάτω, με αποτέλεσμα την ανάδυση ενός μοτίβου αυτό-οργάνωσης του συστήματος (Bardley et al 2020).



An example causal loop diagram illustrating some of the interacting components in a society responding to the threat of COVID-19
Bradley et al (2020). EClinicalMedicine

Απλά παραδείγματα εφαρμογής συστημικής σκέψης στην περίπτωση COVID-19:

Αν ο ιατρός, ο πρωταγωνιστής για την αντιμετώπιση της κατάστασης, δεν έχει τον κατάλληλο προσωπικό προστατευτικό εξοπλισμό (γάντια, μάσκα κ.ά), καθίσταται υψηλού κινδύνου να μολυνθεί με τον ιό. Αν συμβεί αυτό, και μάλιστα σε πολλούς ιατρούς, δε θα είναι εφικτό να θεραπευτούν οι ασθενείς (καθώς οι ιατροί θα τίθενται σε καραντίνα). Αν τα περιστατικά COVID-19 ασθενών αυξηθούν και χρειάζονται αναπνευστήρες, οι οποίοι δεν επαρκούν, θα δημιουργείται σειρά αναμονής για αυτούς και θα προκύψουν εξ' ανάγκης διλήμματα επώδυνων επιλογών για το ποιος έχει προτεραιότητα για την παροχή αυτής της θεραπείας.

Τι μπορεί να μας πει η συστημική σκέψη για τη θνητότητα από COVID-19; Η απάντηση είναι, εξαρτάται. Γνωρίζουμε ότι η θνητότητα από τη νόσο εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και τη συνοσηρότητα. Η θνητότητα δεν είναι ένας αριθμός εξωγενής, αλλά είναι συνάρτηση της δυνατότητας παροχής θεραπείας στους ασθενείς, επομένως η θνητότητα είναι χαρακτηριστικό εγγενές του συστήματος, είναι μία ιδιότητα του συστήματος. Αν ο αριθμός των νοσούντων είναι χαμηλός αρκετά ώστε τα νοσοκομεία να ανταπεξέρχονται, να μη δημιουργείται συνωστισμός και να παρέχεται στον κάθε ασθενή η κατάλληλη θεραπεία, η θνητότητα θα είναι σχετικά μειωμένη. Αν ωστόσο στα νοσοκομεία παρουσιάζεται ζήτηση σε απαιτούμενες κλίνες, αναπνευστήρες κ.ά μεγαλύτερη από την ικανότητα διάθεσής τους, τότε η θνητότητα θα είναι αρκετά υψηλότερη. Η προσπάθεια που έγινε παγκοσμίως (και στην Ελλάδα με αρκετή επιτυχία) να «επιπεδωθεί η καμπύλη» («flattening the curve») είναι μια συστημική έννοια: ο σκοπός είναι ώστε να μη χρειαστούν πολλοί, και μάλιστα ταυτόχρονα, περίθαλψη από υγειονομικά συστήματα ανεπαρκή. Σε μια τέτοια περίπτωση, το σύστημα θα οδηγείται σε πολύπλοκες επώδυνες πρακτικές (επιλογή του ποιος θα μπει στον αναπνευστήρα, ηθικά διλήμματα κ.ά) με τίμημα «ίδιους» πόρους.

Το να λαμβάνουμε υπόψη μας τις έννοιες της πολυπλοκότητας και της αυτό-οργάνωσης από τη συστημική σκέψη βοηθά στη χάραξη πολιτικών και τη λήψη μέτρων που βοηθούν όχι μόνο στην αντιμετώπιση της κατάστασης αλλά και στην πρόβλεψη της πορείας του συστήματος, όπως φαίνεται παρακάτω:

Κύριο μέτρο αντιμετώπισης της πανδημίας τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο όσο και στην Ελλάδα ήταν η έγκαιρη υιοθέτηση μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης (social distancing), με κύριο σκοπό να εξασφαλιστεί χρόνος για την προετοιμασία του υγειονομικού συστήματος να αντέξει το μεγάλο αριθμό των νοσούντων (δεδομένης της υψηλής μεταδοτικότητας του ιού) αλλά και για να δοθεί χρόνος να προχωρήσει η έρευνα προς την ανεύρεση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ή/και εμβολίου. Σύμφωνα με την κοινή λογική, αναμένεται ότι με αυτή την πρακτική μπορεί να εξασφαλίζεται η αποφυγή μαζικής συρροής ασθενών στο σύστημα υγείας κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο εφαρμογής των μέτρων, ωστόσο κατά πάσα πιθανότητα παρατείνεται χρονικά η περίοδος της επιδημίας, αφού σύμφωνα με προηγούμενη γνώση, μία επιδημία σταματά τον κύκλο της όταν επιτευχθεί η συλλογική ανοσία (στη συγκεκριμένη περίπτωση αυτό υπολογίστηκε ότι θα συμβεί όταν ασθενήσει το 60-70% του πληθυσμού). Ωστόσο, ερευνητική ομάδα από το Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδας (ΔΙΠΑΕ) και το Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (ΠΑΔΑ) εφάρμοσαν ένα μοντέλο προσομοίωσης της εξάπλωσης ιογενών επιδημιών, το οποίο βασίζεται στην πολυπλοκότητα και την αυτό-οργάνωση (μοντέλο που βρίσκει εφαρμογή στη μαγνήτιση, την υπεραγωγιμότητα, τη σεισμική δραστηριότητα, τη συμπεριφορά νευρωνικών δικτύων, κοινωνικών φαινομένων και οικονομικών διεργασιών) και βρήκαν τα ακόλουθα:

Η έγκαιρη (όπως έγινε στην Ελλάδα) υιοθέτηση μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης μπορεί να έχει τελικά όχι παράταση στη χρονική διάρκεια της επιδημίας, αλλά μείωση στη συνολική διάρκειά της και κατά συνέπεια μείωση και στο σύνολο των νοσούντων (εκτός του ότι περιορίζουν την έξαρση της επιδημίας).

Ειδικότερα, βρήκαν ότι περιορισμός των φυσικών επαφών στον πληθυσμό σε ποσοστό >75% (όπως εκτιμήθηκε ότι επιτεύχθηκε στην Ελλάδα), αναμένεται να έχει μετρήσιμο αντίκτυπο στον έλεγχο της εξάπλωσης της επιδημίας, καθώς οδηγεί σε μία μείωση έως και 10 φορές του αριθμού εκείνων που θα νοσήσουν. Η έγκαιρη λήψη μέτρων δύναται να μειώσει έως και 30 φορές τη μέγιστη διάρκεια της επιδημίας. Εισάγοντας τις αρχές της αυτό-οργάνωσης και της πολυπλοκότητας στο δυναμικό μοντέλο μιας επιδημίας, βλέπουμε ότι δεν είναι υποχρεωτικό μειώνοντας το ποσοστό των κρουσμάτων μιας επιδημίας, να αυξάνεται και η διάρκεια αυτής. Με την έγκαιρη λήψη περιοριστικών μέτρων, είναι δυνατόν να κρατήσουμε χαμηλά τόσο την κορυφή των κρουσμάτων, όσο και τη διάρκεια της επιδημίας. Η ποσοτική τεκμηρίωση αυτής της μελέτης δείχνει σημαντική μείωση των φορέων και ταυτόχρονα μείωση της μέγιστης διάρκειας της επιδημίας έως και 30 φορές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πολυπλοκότητα του συστήματος αναδεικνύει την ικανότητά του να αυτοοργανώνεται.

Η προσέγγιση της συλλογικής ανοσίας, όπου όταν αφεθεί ελεύθερος χωρίς κανέναν περιορισμό ο ιός, η εξάπλωση της επιδημίας γίνεται με ομαλό τρόπο και η διάρκειά της είναι σύντομη, ισχύει μόνο εφόσον ο ιός δεν έχει χαρακτηριστικά αυξημένης μεταδοτικότητας/διεισδυτικότητας στον πληθυσμό. Στην περίπτωση ιών με υψηλή μεταδοτικότητα/διεισδυτικότητα όπως ο SARS-CoV-2, το σύστημα οδηγείται σε ανεξέλεγκτες καταστάσεις και από πλευράς ποσοστού νοσούντων και, το κυριότερο, από πλευράς διάρκειας της επιδημίας.

Το συμπέρασμα βασίζεται στο ότι η εξάπλωση μιας τέτοιας ιογενούς επιδημίας δεν μπορεί να έχει συνήθεις και ασφαλείς ρυθμούς, διότι το κρίσιμο σημείο της παραμέτρου ελέγχου του φαινομένου έχει ιδιαίζοντως χαμηλή τιμή. Κατά συνέπεια, σε τέτοιες περιπτώσεις η προσέγγιση της συλλογικής ανοσίας οδηγεί άμεσα σε ανεξέλεγκτη διάδοση της επιδημίας και κατ' επέκταση σε άκρως επικίνδυνες καταστάσεις. Έτσι, ως μόνος τρόπος για να ελεγχθεί η επιδημία, στη λογική του περιορισμού των κρουσμάτων και της μείωσης της διάρκειάς της, συστήνεται η λήψη μέτρων περιορισμού των φυσικών επαφών του πληθυσμού, ώστε με αυτόν τον τρόπο να υπάρξει έμμεση επέμβαση στη διαμόρφωση της κρίσιμης τιμής της παραμέτρου ελέγχου του συστήματος, κρατώντας το στην ασφαλή πλευρά.

Κατά παρόμοιο τρόπο η εφαρμογή των αρχών της πολυπλοκότητας και της αυτό-οργάνωσης βοηθούν στο να εξαχθούν συμπεράσματα για το τι συμβαίνει όταν αίρονται τα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης και έτσι να αποτελέσουν εργαλείο για λήψη πολιτικών αποφάσεων (πότε θα γίνεται άρση των μέτρων, ποια μέτρα θα αίρονται πρώτα, κ.ά).

Ένα μέρος της πολυπλοκότητας που αναδύεται ακόμη και κατά την επίλυση του προβλήματος είναι ότι π.χ. η άρση των μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης δεν μπορεί να εφαρμοστούν από κάθε χώρα ξεχωριστά, αλλά η πρακτική της μιας χώρας επηρεάζει την άλλη...

Είναι, λοιπόν, φανερό ότι καταστάσεις όπως η πανδημία SARS-CoV-2, είναι πολύπλοκα προβλήματα και η κατανόηση και αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει πληθώρα μεταβλητών και αλληλοσυσχετίσεων. Ωστόσο, το ανθρώπινο γένος πρέπει να διδαχθεί πριν η τύχη το εγκαταλείψει πλήρως (Peters et al 2020).

ΚΕΦ. 6 ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ/ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΤΙΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Εννοιολογική προσέγγιση (conceptualization) της αυτιστικής διαταραχής- Αναδυόμενες έννοιες

Η έννοια της ετερογένειας στην αυτιστική διαταραχή

Όπως έχει αναφερθεί, η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι μία πολύπλοκη νοσολογική οντότητα που ορίζεται με όρους συνδρόμου, καθώς δεν περιλαμβάνει μία μόνο κλινική εκδήλωση. Αφορά διαταραχές που λαμβάνουν χώρα στο νευρικό σύστημα και μάλιστα στις ανώτερες φλοιώδεις λειτουργίες του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα μειονεξίες στους τομείς της επικοινωνίας, της κοινωνικότητας καθώς και στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Ο ορισμός της διαταραχής περιλαμβάνει κριτήρια και όχι απλά κάποιο/α κλινικά ή εργαστηριακά χαρακτηριστικά, ενώ μεγάλη ομάδα διαταραχών συμπεριλαμβάνονται στην ομπρέλα του ορισμού της διαταραχής του αυτισμού.

Το γεγονός ότι χρησιμοποιείται ο όρος «φάσμα» για να περιγράψει το σύνολο της διαταραχής, υποδεικνύει την ετερογένεια που τη διέπει (Masi et al 2017). Αυτή η ετερογένεια, ως μείζον χαρακτηριστικό της αυτιστικής διαταραχής, απαντά τόσο στην αιτιοπαθογένειά της, όσο και στη φαινοτυπική της έκφραση και φυσική πορεία, αλλά και στην πρόγνωση και τη θεραπεία της. Πράγματι, το κύριο χαρακτηριστικό της αυτιστικής διαταραχής είναι η ετερογένεια, με την έννοια ότι ο αυτισμός διέπεται από έλλειψη ομοιομορφίας, ανομοιογένεια, ανομοιομορφία και πολυποικιλότητα σε όλους τους τομείς έκφρασής του, καθώς και από έλλειψη γραμμικότητας (non-linearity) (Amaral 2008). (Υπενθυμίζεται ότι η ύπαρξη γραμμικότητας στις αναλύσεις των φαινομένων σημαίνει ότι τα αποτελέσματα είναι ανάλογα των αιτιών που τα προκάλεσαν). Δεν είναι άστοχη, λοιπόν, η πρόταση που έχει γίνει να μη μιλάμε για τον αυτισμό ως μία μεμονωμένη διαταραχή, αλλά να επαναπροσδιορίσουμε την κατάσταση με τον όρο «οι αυτισμοί» ('the autisms') (Geschwind & Levitt 2007; Whiteley 2017), θέλοντας να δοθεί έμφαση στην πολυπαραγοντική αιτιολογία της διαταραχής και στους πολλαπλούς φαινότυπους. Η ετερογένεια των κλινικών μορφών του αυτισμού είναι εν μέρει αποτέλεσμα της λειτουργίας των πολλαπλών γονιδίων που εμπλέκονται στη διαταραχή, στην πλειάδα των περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την έκφραση των αναπτυξιακών συμπτωμάτων της νόσου και της συννοσηρότητας που παρατηρείται, όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα. Ως αποτέλεσμα, η ετερογένεια που διέπει την αυτιστική διαταραχή περιπλέκει περαιτέρω την απαίτηση για εξατομικευμένη και «προσωποποιημένη» ιατρική στην περίπτωση αυτή. Οι τρεις παράγοντες που κατά κύριο συμβάλλουν στην ετερογένεια του αυτισμού είναι η γενετική μεταβλητότητα που τον διέπει, η συν-νοσηρότητα και το φύλο.

Η ετερογένεια στην αιτιοπαθογένεια της αυτιστικής διαταραχής

Η ετερογένεια της αυτιστικής διαταραχής σχετίζεται καταρχήν με την αιτιολογία της, καθώς το αίτιο της νόσου είναι άγνωστο και ποικίλοι παράγοντες, γενετικοί (πιθανολογούνται περισσότερα από ένα γονίδια και μάλιστα συγκεκριμένοι επίτοποι-ποικίλη εκφραστικότητα), επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί έχουν συσχετιστεί

αιτιολογικά με την εμφάνισή της, χωρίς κάποιος από όλους να κατέχει ιδιαίτερα αποσαφηνιστικό ρόλο (Freitag 2007; Bellow 2007; Muhle et al 2004; Betancur 2011; Bushnell 2013; Flashner et al 2013).

Επιπλέον, η συμμετοχή των τριών προαναφερόμενων κατηγοριών αιτιοπαθογενετικών παραγόντων δεν είναι αθροιστική, αλλά δυναμική και χαρακτηρίζεται από περίπλοκο δίκτυο μη γραμμικών συσχετίσεων με διαφορετικό κάθε φορά ποσοστό συμμετοχής και συνδυαστική συμμετοχή αυτών, πάντα σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, με αποτέλεσμα την παραγωγή καθαρών συμπεριφορικών φαινοτύπων και ενδοφαινοτύπων. Αυτό σημαίνει ότι η έκφραση των γονιδίων είναι δυναμική στη διάρκεια του χρόνου. Η αυτιστική διαταραχή ως νόσος ή ως φαινότυπος αντιπροσωπεύει ουσιαστικά την τελική κοινή κατάληξη μιας παθολογικής εξεργασίας.

Κάθε περίπτωση αυτιστικού ατόμου εξετομικεύεται ως προς την αιτιοπαθογένειά του. Διαφορετικά αυτιστικά άτομα μπορεί να παρουσιάζουν τον ίδιο φαινότυπο, ωστόσο μπορεί να έχουν διαφορές ως προς τον αιτιοπαθογενετικό τους μηχανισμό. Επίσης, η γενετική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ αυτισμού, επιληψίας και νοητικής υστέρησης είναι φανερή σε πολλές περιπτώσεις (Betancur 2011). Αυτό σημαίνει ότι αλλαγές στο ίδιο βιολογικό μονοπάτι μπορεί να ενοχοποιούνται για διαφορετικούς φαινότυπους της νόσου με σκοπό την αποκατάσταση της ομοιότητας στον εγκέφαλο. Κατά συνέπεια, μια συστημική θεώρηση του αυτισμού είναι απαραίτητη, ώστε να ενσωματωθούν όλοι εκείνοι οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση και να επιταχύνουν την ανάπτυξη διαγνωστικών και θεραπευτικών εργαλείων για τη διαταραχή.

Η ετερογένεια στην φαινοτυπική έκφραση του αυτισμού

Κύριο πεδίο έκφρασης της ετερογένειας του αυτισμού είναι η κλινική-φαινοτυπική του εικόνα.

Ως φαινότυπος ορίζεται το σύνολο συγκεκριμένων κλινικών και παρακλινικών χαρακτηριστικών σε ομάδα ασθενών με την ίδια πάθηση. Είναι χρήσιμος στην αντιμετώπιση του παιδιού (π.χ. επιλογή επιτυχών θεραπευτικών μέτρων) ή και στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της πάθησης (π.χ. κοινός γονότυπος, κοινός επιβαρυντικός περιβαλλοντικός παράγων). Οι φαινότυποι μπορεί να προκύψουν υποκειμενικά με την επιλογή συγκεκριμένων χαρακτηριστικών που θεωρούνται σημαντικά για ομάδα ασθενών με την ίδια πάθηση ή αντικειμενικά με τη χρήση πολύπλοκων στατιστικών μεθόδων που διαπιστώνουν, σε μεγάλες βάσεις δεδομένων, την αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης συγκεκριμένων χαρακτηριστικών σε ομάδα ασθενών με την ίδια πάθηση. Στην τελευταία περίπτωση οι φαινότυποι καθορίζονται από τα ίδια τα δεδομένα.

Η φαινοτυπική έκφραση της αυτιστικής διαταραχής είναι ιδιαίτερα ετερογενής, καθώς περιλαμβάνει διαταραχές των ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών του ανθρώπου, επηρεάζοντας τους τομείς της επικοινωνίας και της κοινωνικότητας, ωστόσο με ποικίλη διαβάθμιση στο κάθε άτομο.

Έτσι, ο φαινότυπος του αυτιστικού ατόμου μπορεί να ποικίλει από ένα άτομο με βαρύτερες διαταραχές στην επικοινωνία και συνεπόμενη χρόνια, σοβαρή αναπηρία έως ένα άτομο υψηλής λειτουργικότητας που μπορεί να φθάσει μέχρι την κατάκτηση ακαδημαϊκών τίτλων, με την ταμπέλα μόνο του «ιδιόρρυθμου» ή του «περίεργου» απλά (Rapin & Tuchman 2008).

Η συνύπαρξη άλλων νευρικών (π.χ. σπασμοί, διαταραχές υπερκινητικότητας και προσοχής, αισθητηριακές διαταραχές, διαταραχές ύπνου κ.ά) και εξω-νευρικών εκδηλώσεων (π.χ. γαστρεντερικά προβλήματα) αυξάνουν περαιτέρω την ετερογένεια στη φαινοτυπική έκφραση της διαταραχής (Minshew & Williams 2007; Adams et al 2011; McGuines & Johnson 2013; Vlckmar et al 2012; Kral et al 2013).

Αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη, ΔΕΠΥ, νοητική υστέρηση και ιατρικά προβλήματα όπως σπασμοί, διαταραχές ύπνου, γαστρεντερικές διαταραχές, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος συνυπάρχουν σε υψηλό ποσοστό στην αυτιστική διαταραχή (Kohane et al 2012). Η συν-νοσηρότητα στον αυτισμό σχετίζεται ισχυρά με τη σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων: τα αυτιστικά άτομα που παρουσιάζουν επιληψία έχουν μεγαλύτερη κοινωνική μειονεξία από εκείνα που δεν είναι επιληπτικά (Ko et al 2016), τα αυτιστικά άτομα που παρουσιάζουν διαταραχές του ύπνου έχουν σοβαρότερα πυρηνικά αυτιστικά συμπτώματα, οι δείκτες της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σχετίζονται με τη σοβαρότητα των αυτιστικών συμπτωμάτων (Rossignol & Frye 2012) και η διαταραχή στα επίπεδα των κυτταροκινών σχετίζεται με σοβαρότερες διαταραχές στη συμπεριφορά (Ashwood et al 2011). Δεν είναι ξεκάθαρο αν απευθείας αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται αιτιολογικά με τον αυτισμό ή εμπλέκονται ενδιάμεσοι μηχανισμοί. Η ενδεδειγμένη μελέτη ωστόσο της συν-νοσηρότητας στον αυτισμό μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της ετερογένειας που διέπει τη διαταραχή και να οδηγήσει στην ταυτοποίηση διακριτών επιμέρους υπο-ομάδων αυτιστικών ατόμων και αντίστοιχων θεραπευτικών μέτρων (Ousley & Cermak 2014).

Επίσης, είναι γνωστές οι αναφορές για την υπεροχή των αρρένων έναντι των θηλέων ατόμων στον αυτισμό (4:1) (Werling & Geschwind 2013). Πιθανή εξήγηση θεωρείται το γεγονός ότι στον αυτισμό παρουσιάζεται σε υπερθετικό βαθμό η ικανότητα του εγκεφάλου να αναλύσει και να συστηματοποιεί (έναντι της ενσυναίσθησης), ιδιότητα που θεωρείται χαρακτηριστικό του άρρενος εγκεφάλου (extreme male brain theory) (Baron-Cohen 2002; Baron-Cohen et al 2005). Το γεγονός ότι στο αμνιακό υγρό αρρένων εμβρύων, που αργότερα διαγνώστηκαν ως αυτιστικά, ανευρέθηκαν υψηλά επίπεδα στεροειδών ορμονών είναι υπέρ αυτής της θεωρίας (Baron-Cohen et al 2015). Από την άλλη, μελέτες έχουν δείξει ότι τα θήλεα άτομα όταν διαγνωστούν ως αυτιστικά έχουν σοβαρότερη διαταραχή (σοβαρότερη διαταραχή στην κοινωνική αλληλεπίδραση, μεγαλύτερη μειονεξία στις γνωστικές και γλωσσικές δεξιότητες, μεγαλύτερου βαθμού ευερεθιστότητα κ.ά) συγκριτικά με τα άρρενα (Frazier et al 2014), ενώ έχουν λιγότερες στερεότυπες συμπεριφορές (Szatmari et al 2012).

Τέλος, χαρακτηριστικό, επίσης, είναι ότι τα συμπτώματα της αυτιστικής διαταραχής μπορεί να ποικίλουν σε είδος αλλά και ένταση στη διάρκεια της ζωής του

αυτιστικού ατόμου, επισφραγίζοντας την έννοια της ετερογένειας στη νόσο ακόμη περισσότερο.

Ειδικότερα, ο αυτισμός φαινοτυπικά εμφανίζεται με ποικιλία εκδηλώσεων από το ανώτερο επίπεδο του νευρικού συστήματος (κοινωνικότητα, λόγος-επικοινωνία, στερεότυπες-επαναλαμβανόμενες κινήσεις) που παρουσιάζουν μεγάλη έκταση διαβαθμίσεων (από ήπιες έως πολύ σοβαρές), ενώ εκδηλώσεις από συστήματα όπως το γαστρεντερικό (δυσκοιλιότητα, διάρροιες, κοιλιακά άλγη) είναι συνήθεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χωρίς ωστόσο να μπορεί να προβλεφθεί ποια από τα αυτιστικά παιδιά θα παρουσιάζουν τέτοιου είδους σωματικές διαταραχές. Αυτό δείχνει ότι η διεισδυτικότητα της διαταραχής είναι μεγάλη, δεν περιορίζεται μόνο στο νευρικό σύστημα αλλά εμφανίζει υψηλό πλειοτροπισμό και διέπεται από έλλειψη προβλεψιμότητας και μη επαναληπτικότητα. Χαρακτηριστικό, επίσης, είναι ότι τα συμπτώματα της αυτιστικής διαταραχής μπορεί να ποικίλουν τόσο σε είδος όσο και σε ένταση στη διάρκεια της ζωής του αυτιστικού ατόμου, αυξάνοντας τη φαινοτυπική ετερογένεια της νόσου σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και μονοζυγωτικά δίδυμα αυτιστικά παιδιά (που εξ' ορισμού μοιράζονται ταυτόσημο γενετικό υλικό) παρουσιάζουν διαφορές στις φαινοτυπικές εκφράσεις της διαταραχής, αποδεικνύοντας ότι ο συνδυασμός (και όχι μόνο οι ίδιοι γονιδιακοί επίτοποι) των γονιδίων μαζί με επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, μέσα από πολύπλοκες, μη γραμμικές, μη αναγωγιστικές, μη αθροιστικές συσχετίσεις οδηγούν στην τελική κλινική εκδήλωση του συγκεκριμένου φαινοτύπου της νόσου. Δηλαδή το ποιος φαινότυπος θα εκφραστεί ως απόρροια ενός συγκεκριμένου γονοτύπου, εξαρτάται από την επίδραση των άλλων γονιδίων του ατόμου και από το ποιο περιβάλλον από τα εν δυνάμει περιβάλλοντα που μπορεί να δράσουν, θα εκφραστεί στη δεδομένη χρονική στιγμή. Ως εκ τούτου, ένας συγκεκριμένος συνδυασμός γονοτύπου, περιβάλλοντος και χρόνου, δηλαδή, όροι στοχαστικότητας απαιτούνται για την ερμηνεία του φαινομένου που λαμβάνει χώρα στην αυτιστική διαταραχή. Ειδικότερα, ένας γονότυπος μπορεί να αντιστοιχεί σε μία σειρά δυνητικών φαινοτύπων του αυτισμού (ποικίλη διεισδυτικότητα της νόσου), ή μία σειρά διαφορετικών γενετικών μηχανισμών μπορούν να καταλήγουν στον ίδιο φαινότυπο, δηλαδή τον αυτισμό, με τις ποικίλες εκφάνσεις του.

Επίσης, συχνά διαπιστώνονται σε άτομα με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, χαρακτηριστικά όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης, ανωμαλίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, εμφάνιση σπασμών/επιληψίας, νοητική υστέρηση, αυξημένο περίμετρος κεφαλής κατά τη βρεφική ηλικία, διαταραχές διαφόρων ανοσολογικών παραμέτρων, δομικές ανωμαλίες εγκεφάλου όπως αυτές απεικονίζονται στο μαγνητικό συντονισμό εγκεφάλου και αλλαγές στη νευρωνική κυτταροαρχιτεκτονική. Αυτά αποτελούν τους λεγόμενους ενδοφαινότυπους της νόσου (βιολογικοί δείκτες κινδύνου και υποψίας της διαταραχής) και αντιλαμβάνεται κανείς ότι είναι μεγάλος ο αριθμός αυτών των χαρακτηριστικών και αρκετά ετερογενής.

Η μεγάλη ετερογένεια στην κλινική και φαινοτυπική έκφραση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού (οι επιμέρους φαινότυποι του αυτισμού αποτελούν τους

ελκυστήρες στους οποίους εισέρχεται ο οργανισμός ως ολιστικό σύστημα, με σκοπό να αντιμετωπίσει τις δυσμενείς επιδράσεις του περιβάλλοντος) ουσιαστικά αποτελεί μία στρατηγική του ανθρώπινου οργανισμού να μεγιστοποιήσει την προσαρμογή του στο περιβάλλον ώστε να επιβιώσει και να εξελιχθεί. Στην αυτιστική διαταραχή ο ανθρώπινος οργανισμός ως ολιστικό σύστημα λειτουργεί στα όρια του χάους, όπου το σύστημα παρουσιάζει αξιοσημείωτη ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες («το αποτέλεσμα της πεταλούδας»), και έτσι έλκεται προς πολλούς ελκυστήρες (πολλοί φαινότυποι). Επιπλέον, αποδεικνύει ότι ο εγκέφαλος και το νευρικό σύστημα γενικότερα (ο ίδιος ο ανθρώπινος οργανισμός ακόμη ευρύτερα) βρίσκονται διαρκώς σε μία δυναμική διεργασία αλλαγής και εξέλιξης ως απάντηση στα ερεθίσματα της εμπειρίας και συναναστροφής με το περιβάλλον.

Η ετερογένεια στην πρόγνωση και θεραπεία του αυτισμού

Η ετερογένεια χαρακτηρίζει και τη φυσική πορεία-εξέλιξη της διαταραχής, καθώς υπάρχει ένα σχετικά σημαντικό ποσοστό αυτιστικών παιδιών που υποστρέφουν και εμφανίζουν εξέλιξη εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ άλλα εμφανίζουν μειονεκτικότητα ποικίλης διαβάθμισης. Δεν έχουν καθοριστεί μέχρι σήμερα παράγοντες που επιβεβαιωμένα να σχετίζονται με ευνοϊκή ή επιβαρυνόμενη πρόγνωση στην εξέλιξη της αυτιστικής διαταραχής.

3-25% των αυτιστικών παιδιών αναπτύσσονται εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ τα υπόλοιπα επιδεικνύουν ποικίλο βαθμό δυσλειτουργίας (Helt et al 2008). Σήμερα αποτελεί πεδίο μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος των μελετητών η ανίχνευση προγνωστικών παραγόντων που θα μπορούσαν να προβλέψουν την έκβαση ενός ατόμου που έχει διαγνωστεί ως αυτιστικό (Sutera et al 2007).

Η έννοια της απωλεσθείσας πολυπλοκότητας στον αυτισμό

Οι στερεοτυπίες στον αυτισμό ως στοιχείο χαμηλής πολυπλοκότητας

Κύριο χαρακτηριστικό της αυτιστικής διαταραχής είναι η στερεότυπη, επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά. Οι επαναλαμβανόμενες περιοριστικού τύπου συμπεριφορές στον αυτισμό κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: την επαναλαμβανόμενη αισθητηριακού/κινητικού τύπου συμπεριφορά (που περιλαμβάνει τις επαναλαμβανόμενες στερεότυπες κινήσεις) και την αντίσταση στην αλλαγή/εμμονή στην ομοιομορφία (επιμονή στη μονοτονία/ομοιομορφία, επαναλαμβανόμενες «ρουτίνες» που εμπεριέχουν την προσκόλληση σε κάποιο κανόνα ή νοητική κατάσταση και αντανακλούν την ακαμψία και δυσκινησία). Έτσι, μπορεί να παρατηρείται παρουσία μονότονων, ομοιόμορφων κινήσεων του σώματος, έως και εμμονές σε συγκεκριμένα αντικείμενα ή τελετουργίες, διατροφική «νέο-φοβία», αντίσταση στην αλλαγή, προσκόλληση σε κάθε είδους ρουτίνα και περιορισμένα ενδιαφέροντα (Lewis & Kim 2009; Szatmari et al 2006).

Το αυτιστικό άτομο «διψά» για ομοιομορφία και προβλεψιμότητα στη δράση και την επικοινωνία.

Η παρουσία καινούργιων καταστάσεων και η αλλαγή οδηγούν το φυσιολογικό άτομο στην προσαρμογή, μέσω της αναγνώρισης ομοιοτήτων στις διαφορετικές συνθήκες (πρόκειται για μια εγγενή ικανότητα που στηρίζεται στην αφαίρεση – θεωρία του νου). Τα αυτιστικά άτομα έχουν σημαντικό έλλειμμα στην αφαιρετική ικανότητα (Baron-Cohen 1985; Korkmaz 2011). Έτσι, όταν προκύπτουν αλλαγές στον πραγματικό κόσμο, το αυτιστικό άτομο δεν προσαρμόζεται σε αυτές, προσπαθεί να φέρει τα πράγματα στους δικούς του όρους και παράγει τον επαναλαμβανόμενο, στερεότυπο τρόπο συμπεριφοράς. Οι στερεοτυπίες και οι εμμονές στη σκέψη επιδεικνύουν ανεπιτυχή προσαρμογή και τελικά απώλεια της πολυπλοκότητας και ποικιλίας του οργανισμού ως ολιστικού συστήματος, καθώς ο τελευταίος αντιδρά ομοιόμορφα σε ανομοιόμορφες συνθήκες, δηλαδή αντιδρά με γραμμικό και υψηλής προβλεψιμότητας τρόπο (Cashin & Waters 2006; D’Cruz et al 2013; Megremi 2014a; Megremi 2014b; Megremi 2015a; Megremi 2016b; Μεγρέμη 2015α, Μεγρέμη 2015β).

Συχνά, η στερεότυπη συμπεριφορά μπορεί να είναι επώδυνη να την παρατηρεί κανείς (π.χ. αυτοκαταστροφικότητα, πλήρης απόσυρση, υπερδραστηριότητα κ.λ.π). Έτσι οι γονείς προτιμούν να εγκαταλείψουν κάθε προσπάθεια καινοτομίας και εκμάθησης των αυτιστικών παιδιών τους νέων πραγμάτων. Το αποτέλεσμα είναι ότι η απώλεια της πολυπλοκότητας ενισχύεται (και επεκτείνεται στο σύστημα «οικογένεια» πλέον, όπου μπορεί να επηρεάσει και άλλα μέλη) και το αυτιστικό άτομο μεγαλώνει σε ένα περιβάλλον στατικό, που το ίδιο έχει δημιουργήσει και που οι ίδιοι οι γονείς του δεν μπορούν να αλλάξουν.

Τα αυτιστικά άτομα έχουν μία αδυναμία στη χρήση της γλώσσας ως το εργαλείο κοινωνικής αλληλεπίδρασης. Η γλώσσα αναπαριστά κάτι περισσότερο από ένα απλό όχημα κοινωνικής συναλλαγής. Η γλώσσα αναπαριστά όχι μόνο το πώς το νόημα οικοδομείται, αλλά επίσης κατασκευάζει/χτίζει το όριο/σύνορο του νοήματος, καθώς η σκέψη πρωτογενώς συμβαίνει γλωσσικά (Cashin & Waters 2006). Ο τρόπος που χρησιμοποιούμε τη γλώσσα ο καθένας μας ατομικά δεν είναι ακριβώς με τη μορφή των λέξεων αλλά περισσότερο ως μια προσωπική jargon-διάλεκτο ή νοοτροπία. Οι ιδέες συνδέονται μεταξύ τους και οι έννοιες σχηματίζονται και αποθηκεύονται στη βάση της γλώσσας. Τα αυτιστικά άτομα είναι γνωστό πως είναι γλωσσικά απομονωμένα

Όταν τα άτομα με αυτιστική διαταραχή επιχειρούν κοινωνική αλληλεπίδραση, μεταχειρίζονται τον άλλο ως αντικείμενο. Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι τα αυτιστικά άτομα, αν και μπορούν να κερδίσουν την κατανόηση του εαυτού τους, συμπεριλαμβανομένων των επιθυμιών και των αναγκών τους (the monadic), έχουν μεγάλη δυσκολία στο να αποδώσουν επιθυμίες και ανάγκες στους άλλους (the intermonadic). Αυτή η έλλειψη της συναίσθησης της συμμετοχής τους στην κοινωνική αλληλεπίδραση βασίζεται στην ανικανότητα να αποδώσουν στους άλλους το τι οι άλλοι σκέφτονται και αισθάνονται (είναι η θεωρία του ελλείμματος του νου).

Ο Kanner (1943) έγραφε: «η συμπεριφορά του παιδιού διακατέχεται από μία αγχώδη επιθυμία, που γίνεται εμμονή, για τη διατήρηση της ομοιομορφίας-μονοτονίας που κανένας δεν μπορεί να διακόψει, παρά μόνο το ίδιο το παιδί, και αυτό μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις» (Kanner 1943). Το DSM-V, το τρέχον διαγνωστικό εργαλείο για

την ταξινόμηση της ανθρώπινης συμπεριφοράς, περιγράφει την προηγούμενη συμπεριφορά ως περιοριστικό, επαναλαμβανόμενο και στερεότυπο μοντέλο συμπεριφοράς, ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων (American Psychiatric Association).

Η ικανότητα να προσαρμόζονται σε νέες συνθήκες είναι εγγενής στα περισσότερα άτομα με τη φυσιολογική ανάπτυξη. Αυτή η ικανότητα συνδέεται ισχυρά με την ικανότητα ανεύρεσης ομοιοτήτων στις διαφορετικές καταστάσεις. Αυτό βασίζεται στην εγγενή ικανότητα αναγνώρισης ομοιοτήτων, μία ικανότητα που στηρίζεται στην αφαίρεση. Ο Αριστοτέλης αναφέρεται σε αυτήν ως το μεγάλο δώρο της αφαίρεσης: δώρο με την έννοια ότι είναι εγγενής/έμφυτη στη φύση σε αντίθεση με τη μάθηση. Τα αυτιστικά άτομα έχουν σημαντικό έλλειμμα στην αφαιρετική ικανότητα (Scott et al 2000). Όταν ένα άτομο αναγνωρίσει ομοιότητα συνθηκών της παρούσας κατάσταση με έννοιες τις οποίες έχει μάθει, τροποποιεί τη συμπεριφορά του προς την κατεύθυνση εκείνη που προσομοιάζει περισσότερο με εκείνο που γνωρίζει και προσαρμόζεται στις τρέχουσες συνθήκες το περισσότερο δυνατό. Καθώς τα αυτιστικά άτομα έχουν ένα σχετικό έλλειμμα στο σχηματισμό εννοιολογικών συνδέσεων (αυτό που αναπαριστάται ως chunk style μάθησης και ανάκτησης πληροφορίας) σε μία καινούργια κατάσταση μπορεί να μην έχουν από πού να αρχίσουν. Αυτή είναι η προέλευση του άγχους που συνυπάρχει στην αυτιστική διαταραχή. Σε καινούργιες καταστάσεις είναι σύνηθες να παρατηρούμε τα αυτιστικά άτομα να προσπαθούν να φέρουν τα πράγματα στους δικούς τους όρους μέσω ξεσπασμάτων της συμπεριφοράς, έναν μαχητικό τύπο απάντησης, ή να αποσύρονται σε επίμονα, τελετουργικά μοντέλα συμπεριφοράς, μια απάντηση-φυγή. Το αποτέλεσμα είναι ότι η παρουσία καινοφανών καταστάσεων δεν οδηγεί σε προσαρμογή. Είναι φυσικό ότι αν ένα άτομο δεν προσαρμόζεται με κάποιο τρόπο, δε θα έχει εκείνη την εμπειρία να οικοδομήσει μία ενοποιημένη βάση για τη γνωστική διαδικασία. Αυτή η χαρακτηριστική ανάγκη για ομοιομορφία/μονοτονία παίζει πρωτεύοντα ρόλο στον αυτισμό, αυτό θα έχει συνέπειες στη θεραπεία του τελευταίου. Συχνά τα αυτιστικά υποβάλλονται σε λογοθεραπείες και άλλες θεραπείες συμπεριφοράς, ώστε να βελτιώσουν τα ελλείμματα στην κοινωνικότητα και την επικοινωνία. Όμως τι γίνεται με το άλλο ελλειμματικό χαρακτηριστικό της διαταραχής, τις επαναλαμβανόμενες, περιοριστικές, στερεότυπες συμπεριφορές; Η θεωρία του χάους μπορεί να προτείνει νέα κατεύθυνση σε αυτό το πεδίο.

Η ιδέα ότι οι στερεοτυπίες αναπαριστούν απώλεια της πολυπλοκότητας και της υγείας, τουλάχιστον μεταφορικά, παρέχει μία νέα αντίληψη στη δυσκολία που αντιμετωπίζει το αυτιστικό άτομο: την ανάγκη για ομοιομορφία και προβλεψιμότητα στη δράση και την επικοινωνία (Cashin & Waters 2006). Η προσαρμοστικότητα στην αλλαγή παραβλάπεται από τον επαναλαμβανόμενο, στερεότυπο τρόπο συμπεριφοράς. Αυτή η ανάγκη για ομοιομορφία επίσης μεταφράζεται σε σκέψη μέσω των εμμονών. Δεν έχουν γίνει μελέτες που να εφαρμόζουν τη θεωρία του χάους ή να χρησιμοποιούν μαθηματικές εφαρμογές ως εργαλείο στην έρευνα οποιουδήποτε πεδίου σχετικού με τον αυτισμό.

Η στερεοτυπία στον αυτισμό μπορεί να αντανακλά προβλήματα ενός βαθύτερου επιπέδου από εκείνο που παρουσιάζεται εξωτερικά ως δύσκολη και άκαμπτη συμπεριφορά. Ενήλικες των οποίων η πρώιμη ζωή ξοδεύτηκε σε σχεδόν σταθερά/στατικά περιβάλλοντα μπορεί να διατηρήσουν τα νευρολογικά πρότυπα τα οποία είναι βασισμένα περισσότερο σε κατώτερα εγκεφαλικά κέντρα.

Αν η στερεοτυπία είναι ο περισσότερο ακριβής τρόπος να συζητήσουμε την ανάγκη για ομοιομορφία/μονοτονία που απαντά ως αναπόσπαστο στοιχείο της αυτιστικής διαταραχής, τα εργαλεία της θεωρίας του χάους μπορεί να παρέχουν ένα χρήσιμο τρόπο μέτρησης και χαρτογράφησης αυτής. Αλλαγές στην προσαρμοστικότητα και στην ανταπόκριση στο περιβάλλον μπορεί να χαρτογραφηθούν με τα εργαλεία της θεωρίας του χάους και έτσι η θεραπεία του χάους μπορεί να αποδειχθεί περισσότερο ευαίσθητη από τις παραδοσιακές μετρήσεις της αλλαγής στη μακροσκοπική συμπεριφορά.

Το να εκθέτεις τα αυτιστικά άτομα σε νέες εμπειρίες, ακόμη και όταν υποστηρίζονται, είναι στρεσογόνος διαδικασία. Συχνά η δυσκολία του αυτιστικού αναπαράγεται εξωτερικά με συμπεριφορές οι οποίες είναι επώδυνες να τις παρατηρεί κανείς, όπως αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, ή απόσυρση (αν «εσωτερικεύεται») και καταστροφικότητα και υπερδραστηριότητα/υπερκινητικότητα (αν εξωτερικεύεται). Αυτές οι συμπεριφορές είναι δύσκολο για τους γονείς να τις παρατηρούν. Ως εκ τούτου, γίνεται ευκολότερο για αυτούς να εγκαταλείπουν κάθε μορφή καινοτομίας και προσπάθεια εκμάθησης νέων πραγμάτων προς τα αυτιστικά τους παιδιά. Το αποτέλεσμα είναι ότι το αυτιστικό παιδί μεγαλώνει σε ένα περιβάλλον στατικό, που, αφενός, το ίδιο το παιδί έχει δημιουργήσει και αφετέρου, οι ίδιοι οι γονείς του δεν μπορούν να αλλάξουν.

Η θεωρία του χάους μπορεί να παρέχει το δομικό σκελετό μέσω του οποίου μπορεί να αναπτυχθεί και να ερευνηθεί κάθε πρακτική που θα βοηθούσε τους γονείς να ενθαρρύνουν τα αυτιστικά παιδιά στις καινοτόμες εμπειρίες και στην αποφυγή της μονοτονίας και να εκτιμούν αυτήν την έκβαση.

Συμπερασματικά, η θεραπεία των νέων ατόμων με αυτιστική διαταραχή απαραίτητα πρέπει να εμπεριέχει τη μετακίνηση αυτών, πέρα από τη ζώνη της άνεσης, της ρουτίνας και του «αποστειρωμένου» από ερεθίσματα περιβάλλοντός τους. Δεδομένου επίσης ότι η οικογένεια αποτελεί ένα σύστημα, η ανισορροπία στην υγεία ενός μέλους της μπορεί οδηγήσει στην εξάπλωση αυτής της ανισορροπίας και σε άλλα μέλη (Cashin 2004). Έτσι η θεραπεία των αυτιστικών ατόμων κρίνεται ακόμη περισσότερο επιτακτική. Μαθηματικές εφαρμογές της θεωρίας του χάους μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη εργαλείων που θα βοηθήσουν στη χαρτογράφηση του βαθμού της αλλαγής ή της προσαρμοστικότητας. Τέτοια εργαλεία μπορεί να παρέχουν το μέσο να επιδείξουν τη μεταβολή στην έκβαση μιας τέτοιας προσέγγισης στη θεραπεία, όταν συγκρίνονται με περισσότερο παραδοσιακές προσεγγίσεις.

Ο πυρετός στον αυτισμό: κλινικό παράδειγμα απώλειας της πολυπλοκότητας του οργανισμού

Ο πυρετός είναι ένας προσαρμοστικός αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού και συνιστά μια αρχέγονη ανοσολογική αντίδραση με μακρά φυλογενετική πορεία που παρατηρείται σε όλα τα σπονδυλωτά. Πρόκειται για ένα εξαιρετικά «ενεργοβόρο» φαινόμενο, καθώς η γένεση του πυρετού σχετίζεται με αύξηση στο μεταβολικό ρυθμό κατά 2-3 φορές, ενώ η διατήρησή του προϋποθέτει αύξηση στο μεταβολικό ρυθμό κατά 30-50%, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, αύξηση στην κατανάλωση οξυγόνου, ρίγη, φρίκια, κ.λπ (Kluger 1979).

Πολλές είναι οι κλινικές αναφορές για τα οφέλη του πυρετού (Duffell 2001; Ahkee et al 1997; El-Radhi 1998; Almojali et al 2017; El-Radhi & Patel 2009; Urayama et al 2010; Rumbus et al 2017; Evans et al 2019; Yamamoto et al 2016). Καθώς ο πυρετός καθιστά τον οργανισμό ικανό να αντιμετωπίζει ένα περιβάλλον εχθρικό προς αυτόν, η πυρετογόνος αντίδραση συνιστά μέρος της πολυπλοκότητας και ποικιλίας του ανθρώπινου οργανισμού ως ολιστικού συστήματος (Duffell 2001; Mackowiak 1994).

Τα αυτιστικά άτομα έχουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό λιγότερους οξείς πυρετούς (Niehus & Lord 2006) και περισσότερα χρόνια προβλήματα (Adams et al 2011; Liu et al 2007) ή φλεγμονές χωρίς πυρετό (Konstantareas & Homatidis 1987) συγκρινόμενα με τα φυσιολογικά παιδιά.

Με βάση τα παραπάνω και δεδομένου ότι ο πυρετός είναι ένας ενεργοβόρος μηχανισμός, τα αυτιστικά παιδιά που δεν αναπτύσσουν εμπύρετα επεισόδια, πιθανώς προσπαθούν κατά κάποιο τρόπο να εξοικονομήσουν ενέργεια, μειώνοντας την πολυπλοκότητά τους, ώστε να προσαρμοστούν σε ένα περιβάλλον που δείχνει εχθρικό προς αυτά (Zafon 2006). Πιθανώς αυτά τα παιδιά να έχουν απωλέσει την ικανότητα ανάπτυξης μηχανισμών άμυνας πρώτης γραμμής, όπως είναι η πυρετική αντίδραση, και περνούν σε αμυντικούς μηχανισμούς δεύτερης ή τρίτης γραμμής, όπως είναι η ανάπτυξη χρόνιων διαταραχών ή η παρουσία φλεγμονών χωρίς πυρετό.

Από την άλλη, η θετική επίδραση του πυρετού στη διανοητική νόσο έχει παρατηρηθεί από τους αρχαίους χρόνους (Whitrow 1990). Ο Ιπποκράτης ανέφερε την ωφέλιμη επίδραση του πυρετού στην επιληψία, ο Γαληνός παρέθεσε τη θεραπεία ασθενούς πάσχοντος από μελαγχολία μετά από κρίση τεταρταίου πυρετού, ενώ τον 15^ο αιώνα ο Ruy Diaz de Isla ήταν ο πρώτος που ανέφερε ότι ο πυρετός είχε ευνοϊκή επίδραση στη σύφιλη. Το 1917 ο Wagner-Jauregg ανακοίνωσε τη θεραπεία νευροσυφιλίδος με πυρετό από ελονοσία (βραβείο Νόμπελ Ιατρικής 1927) (Albert 1999; Karamanou et al 2013; Freitas et al 2014) και οι κλινικές παρατηρήσεις βελτίωσης των διανοητικών συμπτωμάτων σε ψυχωσικούς ασθενείς μετά από υψηλό πυρετό, συνεχίζονται έως σήμερα (Sani et al 2007; Zuschlag et al 2016).

Μερικά αυτιστικά παιδιά αναπτύσσουν υψηλούς πυρετούς και βελτιώνεται η συμπεριφορά τους κατά τη διάρκεια αυτού του οξέος εμπύρετου επεισοδίου (Sullivan 1980; Cotterill 1985; Curran et al 2007). Πιθανώς στο ποσοστό των αυτιστικών που βελτιώνονται κατά τον πυρετό, διάφορα νευρωνικά δίκτυα είναι λειτουργικά άθικτα, διατηρούν μία πλαστικότητα και επιλέγουν να βρίσκονται σε κατάσταση χαμηλού μεταβολισμού ή πλήρους αδράνειας (save energy, “sleeping state”), ενώ μεταπηδούν

σε κατάσταση «εργήγορσης» κατά τη διάρκεια του πυρετού. Το φαινόμενο αυτό αναπαριστά τη δυναμικότητα και πλαστικότητα του οργανισμού αυτών των παιδιών. Εάν ισχύει αυτό, είναι πολύ σημαντικό για αυτά τα παιδιά να μην απωλέσουν τον αμυντικό μηχανισμό της πυρετικής αντίδρασης.

Έχει ήδη διατυπωθεί η υπόθεση ότι ενδέχεται τα παιδιά αυτά να αποτελούν την ομάδα υψηλής λειτουργικότητας του αυτισμού (Megremi 2013a; Megremi 2013b; Megremi 2013c; Μεγρέμη 2016α; Μεγρέμη 2012; Μεγρέμη 2011β; Μεγρέμη 2011α). Σε αυτήν την περίπτωση ο πυρετός θα μπορεί να χρησιμοποιείται ως προγνωστικός παράγοντας για την έκβαση της αυτιστικής διαταραχής και για το αν το άτομο αυτό θα μπορεί να κατακτά ένα αποδεκτό επίπεδο λειτουργικότητας στο μέλλον. Υπό το πρίσμα αυτού του σκεπτικού, τα αυτιστικά παιδιά που δύνανται να αναπτύσσουν εμπύρετα επεισόδια βρίσκονται σε κρίσιμη φάση από εξελικτικής άποψης και έτσι η καταστολή του πυρετού (με τη χρήση αντιπυρετικών φαρμάκων, για παράδειγμα) θα πρέπει να γίνεται με περισσή περίσκεψη.

Η έννοια της συνδεσιμότητας στον αυτισμό

Η έννοια της «συνδεσιμότητας» διατρέχει την αυτιστική διαταραχή από το «μακροσκοπικό» έως το «μικροσκοπικό επίπεδο», σε ένα upwards/downwards causality model (Megremi 2015c).

Η συνδεσιμότητα στον αυτισμό σε μακροσκοπικό επίπεδο (μακρο-συνδεσιμότητα)

Κύριο χαρακτηριστικό των αυτιστικών ατόμων είναι η μειωμένη βλεμματική επαφή και η αποφυγή της επαφής πρόσωπο με πρόσωπο, ενώ προτιμούν τα αντικείμενα από τα πρόσωπα. (Pitskel et al 2011). Το αυτιστικό άτομο με τη χαρακτηριστική απόσυρση που παρουσιάζει, δεν επικοινωνεί με το περιβάλλον και δεν αποτελεί πλέον ανοιχτό σύστημα. Μάλιστα, έχει βρεθεί μέσω της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου πως ό,τι αισθάνεται ένα άτομο τυπικής νευροανάπτυξης όταν κάνει βλεμματική επαφή, είναι αυτό που αισθάνεται το αυτιστικό άτομο όταν δεν κάνει βλεμματική επαφή: δηλαδή, ακριβώς το αντίθετο (Pitskel et al 2011).

Η συνδεσιμότητα στον αυτισμό σε μικροσκοπικό επίπεδο (μικρο-συνδεσιμότητα)

Διαταραχή συνάψεων στον αυτισμό

Γενετικές μελέτες δείχνουν ότι το 80% των γονιδίων υψηλού ρίσκου για αυτιστική διαταραχή επηρεάζουν το επίπεδο των συνάψεων, με αποτέλεσμα να θεωρούνται οι συνάψεις (πρόκειται για τις ειδικές περιοχές όπου οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους, εξασφαλίζοντας την κυτταρική επικοινωνία μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου και μεταξύ του εγκεφάλου και άλλων τμημάτων του νευρικού ή άλλων συστημάτων) το πιθανό ανατομικό και λειτουργικό υπόστρωμα της αυτιστικής διαταραχής (Guang et al 2018; Minshew & Williams 2007). Δεδομένου ότι ο αυτισμός είναι μία διαταραχή που συνήθως διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 3 ετών, ηλικία κατά την οποία λαμβάνει χώρα εντατική συναπτογένεση στον εγκέφαλο (Huttenlocher & Dabholkar 1997), οι συνάψεις αποκτούν ακόμη περισσότερο βαρύνοντα ρόλο στην

αιτιοπαθογένεια του αυτισμού και κατά συνέπεια ανάγουν τη συνδεσιμότητα σε κύρια εννοιολογική προσέγγιση της διαταραχής.

Διαταραχή νευροδιαβιβαστών στον αυτισμό

Οι νευροδιαβιβαστές είναι τα μόρια επικοινωνίας τα οποία απελευθερώνονται στο προσυναπτικό επίπεδο και εγγυώνται την επικοινωνία διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ τους, αλλά και του εγκεφάλου με άλλα συστήματα του οργανισμού (Kato et al 2013).

Υπάρχουν μελέτες από τις οποίες πιθανολογείται ως βασική αιτία του αυτισμού η παρουσία διαταραχών στους νευροδιαβιβαστές. Η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη, η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η ακετυλοχολίνη, το γλουταμικό οξύ και το GABA βρίσκονται διαταραγμένα στον αυτισμό (Horder et al 2018; Yang et al 2014; Muller et al 2016). Επίσης, ανευρίσκονται και διαταραχές που αφορούν στον προγραμματισμένο θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων (απόπτωση) κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του εγκεφάλου. Μελέτες ως προς το ρόλο του ντοπαμινεργικού και χολινεργικού συστήματος, της ωκυτοκίνης και άλλων αμινοξέων νευροδιαβιβαστών προκύπτουν διαρκώς και προσθέτουν νέα δεδομένα. Ειδικότερα, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη ανευρίσκονται είτε ελαττωμένες είτε αυξημένες σε υποομάδες αυτιστικών παιδιών, η επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη ανευρίσκονται αυξημένες στο πλάσμα αλλά και στον εγκέφαλο πασχόντων, ενώ αυξημένο είναι το γλουταμινικό οξύ και ελαττωμένη η ακετυλοχολίνη στον ιππόκαμπο.

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα (αιμοπετάλια) έχουν παρατηρηθεί σταθερά σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με αυτισμό (32%) και έχει σχετικώς καθιερωθεί ο όρος «υπερσεροτονιναιμία του αυτισμού». Η υπερσεροτονιναιμία εικάζεται ότι προϋπάρχει των παθολογικών εκδηλώσεων του αυτισμού και ότι είναι συνέπεια γονιδιακής εκτροπής. Έχει υποτεθεί ότι κατά το εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης και πριν αναπτυχθεί ο φραγμός αίματος-εγκεφάλου η σεροτονίνη εισέρχεται σε αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο εκτρέποντας τη φυσιολογική ανάπτυξη και προκαλώντας απώλεια υποδοχέων σεροτονίνης. Με τον τρόπο αυτό γίνεται πιθανώς η έναρξη της δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη που παράγεται από τον ίδιο τον εγκέφαλο αποτελεί οδηγό για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργάνου αυτού στο έμβρυο.

Αναστολείς της ντοπαμίνης έχει βρεθεί ότι μειώνουν τη συχνότητα των στερεοτυπικών κινήσεων στον αυτισμό. Από την άλλη, αυξημένο κλινικό ενδιαφέρον υπάρχει ως προς το ενδογενές σύστημα οπιοειδών καθώς έχει φανεί ότι η χρήση ανταγωνιστών οπιοειδών μπορεί να συμβάλλει στη θεραπεία των αυτιστικών.

Απεικονιστικά και ΗΕΓ-γραφικά ευρήματα της διαταραχής της συνδεσιμότητας στον αυτισμό

Νευροαπεικονιστικές και ηλεκτροεγκεφαλικές μελέτες δείχνουν ότι η σύνδεση περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ τους γίνεται με μη φυσιολογικό τρόπο, με αποτέλεσμα την πλημμελή κατάκτηση και μεταφορά πληροφορίας, που οδηγεί στην ανάδυση της αυτιστικής διαταραχής (Peters et al 2013). Λειτουργική συνδεσιμότητα είναι ο μηχανισμός που επιτρέπει την απόκτηση μιας γνωστικής δεξιότητας μέσω της συνεργασίας διαφορετικών νευρικών περιοχών (Fingelkurts et al 2005).

Μάλιστα, έχει προταθεί η θεωρία της μειωμένης συνδεσιμότητας στον αυτισμό (underconnectivity theory) (Just et al 2004; Just et al 2012), σύμφωνα με την οποία κύριο εύρημα στην αυτιστική διαταραχή, όπως έχει αποτυπωθεί σε έρευνες με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, είναι η μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ φλοιωδών περιοχών του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα είναι μεγάλες περιοχές του εγκεφάλου να μην μπορούν να επικοινωνήσουν τα μηνύματά τους και έτσι να προκύπτουν σημαντικά ελλείμματα στην κοινωνική γνωστικότητα, τη γλώσσα και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Περαιτέρω έρευνα έχει αποκαλύψει ότι στον αυτισμό, εκτός από αυτή τη μεγάλης κλίμακας μειωμένη συνδεσιμότητα στον εγκέφαλο (long-distance underconnectivity) παρατηρείται και σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου το αντίθετο, δηλαδή, αυξημένη συνδεσιμότητα (local overconnectivity) (Keown et al 2013; Tomasi & Volkow 2019). Πιθανώς αυτό το αποτέλεσμα προκύπτει από αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι προσπαθούν να αντισταθμίσουν το έλλειμμα πληροφορίας σε μια περιοχή (εξαιτίας της υπο-συνδεσιμότητας) με αύξηση της πληροφορίας κάπου τοπικά στον εγκέφαλο. Αυτός ο μηχανισμός ενδέχεται να μπορεί να εξηγήσει το πώς ορισμένα αυτιστικά άτομα έχουν ιδιαίτερες ικανότητες σε κάποιον τομέα, ενώ υστερούν σημαντικά σε άλλον, ή το γιατί πολύ συχνά τα αυτιστικά δεν μπορούν να διαχειριστούν την πληθώρα αισθητηριακής πληροφορίας που λαμβάνουν (την εκλαμβάνουν ως υπερ-συνδεσιμότητα σε τοπικό επίπεδο σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου). Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη συνδεσιμότητα σε ορισμένες περιοχές του οπίσθιου εγκεφάλου συνδέεται με βαρύτερη αυτιστική συμπτωματολογία, ενώ η μειωμένη συνδεσιμότητα στις πρόσθιες περιοχές του εγκεφάλου σχετίζεται με ηπιότερη κλινική εικόνα στον αυτισμό (Keown et al 2013), γεγονός που συνηγορεί με την αρνητική επίδραση που έχει το μοτίβο της αφθονίας στην αυτιστική διαταραχή (βλέπε ανάλυση της έννοιας της αφθονίας στον αυτισμό παρακάτω). Είτε πρόκειται για long-distance underconnectivity είτε για local overconnectivity, το σίγουρο είναι ότι η διαταραχή της συνδεσιμότητας παίζει κυρίαρχο ρόλο στον αυτισμό, όπως επιβεβαιώνεται από νευροανατομικές και νευροφυσιολογικές μελέτες (Vissers et al 2012; Shi et al 2013; O'Reilly et al 2017).

Επίσης, απεικονιστικές μέθοδοι έχουν αποκαλύψει διαφορές στο μέγεθος του μεσολοβίου στα αυτιστικά άτομα. Το μεσολόβιο είναι μια πυκνή δέσμη νευραξόνων που συνδέουν τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια μεταξύ τους και έτσι επιτρέπουν την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ αυτών των δύο ημιμορίων του εγκεφάλου. Έχει βρεθεί σε σημαντικό αριθμό μελετών μείωση του μεγέθους αυτής της ανατομικής δομής, γεγονός που συνεπάγεται μειονεκτικό μοτίβο συνδεσιμότητας στην αυτιστική διαταραχή (Keary et al 2009).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε μελέτες έχει βρεθεί πως άτομα αυτιστικά που έχουν υψηλή συνδεσιμότητα σε ορισμένες φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, όπως αυτή αποκαλύπτεται στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου, παρουσιάζουν τη γνωστή μειωμένη γνωστική ευελιξία (ακαμψία) των αυτιστικών (King et al 2018), ή παρουσιάζουν τις γνωστές στερεοτυπίες (άλλη μία μορφή ακαμψίας) (Wolff et al 2015). Αυτό σημαίνει ότι η συνδεσιμότητα έχει σημαντικό ρόλο στον αυτισμό, καθώς συνδέεται με πυρηνικά χαρακτηριστικά του τελευταίου.

Διαταραχή στη σύνδεση μεταξύ νευρικού και πεπτικού συστήματος στον αυτισμό

Προβλήματα από το γαστρεντερικό εμπλέκονται στην αυτιστική διαταραχή. Μάλιστα, η βαρύτητα της διαταραχής σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του πεπτικού συστήματος, γεγονός που έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η μη ορθή επικοινωνία στον αυτισμό μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων αποτελεί αιτιοπαθογενετικό παράγοντα της διαταραχής (Megremi 2014; Adams et al 2011).

Διαταραχή του ύπνου στον αυτισμό

Η διαδικασία του ύπνου αποτελεί μια φυσιολογική διεργασία, στόχος της οποίας είναι να εξασφαλίσει στον άνθρωπο την απαραίτητη ποσότητα ύπνου που χρειάζεται για να έχει σταθερά επίπεδα εγρήγορσης και αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η διαδικασία αυτή, που ονομάζεται ομοιοστατική ενόρμηση, βρίσκεται σε λειτουργία αλληλεπίδρασης με τη διεργασία αφύπνισης, καθορίζοντας πότε το άτομο είναι σε κατάσταση εγρήγορσης και πότε σε αυτή του ύπνου (Glickman 2010). Ένα ευρέως αναγνωρισμένο μοντέλο ύπνου προϋποθέτει τη συνύπαρξη δύο μηχανισμών που διαμορφώνουν τη ρύθμιση μεταξύ του ύπνου και της αφύπνισης: την ομοιόσταση του ύπνου και τον κερκαδιανό βηματοδότη (Borbely et al 1989). Η διαδικασία του ύπνου αποτυπώνεται με μια ακολουθία πέντε σταδίων, τέσσερα εκ των οποίων αναφέρονται στις περιόδους NREM και μία σε αυτή του REM. Ως αρχή της μέτρησης λαμβάνεται το στάδιο στο οποίο το άτομο βρίσκεται σε εγρήγορση, δηλαδή είναι ξαπλωμένο με κλειστά μάτια, πριν ακριβώς από τη μετάβασή του στον ύπνο. Έχει διαπιστωθεί ότι κατά τον REM ύπνο, που ονομάζεται και περίοδος των ονείρων, σημειώνονται πολύ γρήγορες κινήσεις των οφθαλμών, ενώ ο εγκέφαλος, μέσω της λειτουργίας της γέφυρας, βρίσκεται σε υπερδιέγερση, με την ταυτόχρονη παράλυση των σκελετικών μυών. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να παρουσιάσει από 4 έως 6 περιόδους REM, συνήθως ανά μισή ώρα, με προοδευτική αύξηση της διάρκειάς τους καθώς βαθιάνει ο ύπνος. Ο ύπνος NREM χαρακτηρίζεται από χαλάρωση των μυών, αισθητή μείωση των καρδιακών παλμών, καθώς και του ρυθμού της αναπνοής.

Τα αυτιστικά παιδιά αντιμετωπίζουν προβλήματα ύπνου σε ποσοστό 44-83% (Krakowiak et al 2008; Williams et al 2004). Οι συχνότερες διαταραχές του ύπνου που παρουσιάζουν είναι οι πολλαπλές βραδινές αφυπνίσεις (33%), αλλά και ο ανήσυχος ύπνος, η δυσκολία στην έλευση του ύπνου, οι δυσκολίες στην αναπνοή κατά τον ύπνο, οι παραϋπνίες, η υπνοβασία, οι εφιάλτες, το παραμιλητό στον ύπνο, ακόμη και η αυτοτραυματική συμπεριφορά κατά τον ύπνο. Αποτέλεσμα των διαταραχών του ύπνου είναι σημαντικό ποσοστό αυτιστικών παιδιών να αποκοιμείται στο σχολείο, ή να έχουν αποπροσανατολισμένη πρωινή αφύπνιση ή πρωινούς πονοκεφάλους (Williams et al 2004; Richdale 1999). Μάλιστα, η διαταραχή του ύπνου στο σύνολό της θεωρείται προγνωστικός δείκτης της έντασης της αυτιστικόμορφης συμπεριφοράς που θα παρουσιάσει το αυτιστικό παιδί στη διάρκεια της ημέρας (Schreck et al 2004).

Τα προβλήματα ύπνου που παρουσιάζουν τα αυτιστικά άτομα αποτελούν μια ακόμη έκφραση της διαταραχής συνδεσιμότητας στην αυτιστική διαταραχή, καθώς ο ύπνος είναι κριτικής σημασίας για την ικανοποιητική επικοινωνία των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ τους, αλλά και για τη βέλτιστη λειτουργία των συνάψεων (Kotagal & Broomall 2012). Οι πολλαπλές νυχτερινές αφυπνίσεις, που είναι η συχνότερη υπνική διαταραχή στα αυτιστικά άτομα, οδηγεί σε κατακερματισμό του

μοτίβου του ύπνου (sleep fragmentation) και ουσιαστικά αναπαριστά απώλεια συνδεσιμότητας και συνεκτικότητας σε αυτόν τον ομοιοστατικό μηχανισμό. Τέλος, η αποκοίμηση κατά τις ώρες της ημέρας (και δη στο σχολείο) είναι ένα επιπλέον παράδειγμα απώλειας συνδεσιμότητας, καθώς το αυτιστικό παιδί αποσύρεται προκειμένου να αποκαταστήσει τους ενδογενείς ρυθμιστικούς του μηχανισμούς.

Η ωκυτοκίνη στον αυτισμό

Η ωκυτοκίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και είναι υπεύθυνη για τις συσπάσεις της μήτρας κατά τον τοκετό, για την παραγωγή του μητρικού γάλακτος μεταγεννητικά, ενώ θεωρείται υπεύθυνη για το δέσιμο μητέρας-βρέφους, της πρώτης ανθρώπινης σχέσης. Επίσης, είναι νευροδιαβιβαστής που δρα στο λιμβικό σύστημα, που είναι το συναισθηματικό κέντρο του εγκεφάλου. Έτσι, εμπλέκεται θετικά στην ανάπτυξη στενών προσωπικών και κοινωνικών δεσμών και θεωρείται το πεπτίδιο της «αγάπης και της εμπιστοσύνης» (Kirsch 2015; Crespi 2016). Παράλληλα, δεν είναι να απορεί κανείς πως η ωκυτοκίνη έχει καρδιοπροστατευτική δράση και διερευνάται η χρήση της στην ισχαιμική καρδιοπάθεια και την αθηροσκλήρυνση (Alizadeh & Mirzabeglo 2013; Gutkowska et al 2014; Wang et al 2019). Εξάλλου, στο σύνδρομο Williams, μια γενετικώς καθοριζόμενη παθολογική κατάσταση, που περιλαμβάνει ανωμαλίες της καρδιάς (όπως η υπερβαλβιδική στένωση της αορτής) αλλά και διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση των ατόμων αυτών (εξαιρετικά κοινωνικά άτομα με έντονη βλεμματική επαφή) η ωκυτοκίνη συχνά ανευρίσκεται αυξημένη (Dai et al 2012).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, αλλά και αναφορές που λένε ότι τα επίπεδα ωκυτοκίνης είναι μειωμένα στα αυτιστικά άτομα (Modahl et al 1998), και τη θετική επίδραση της εξωγενώς χορηγούμενης ωκυτοκίνης σε αυτιστικά άτομα (Bartz & Hollander 2008; Hollander et al 2007; Guastella et al 2010; Young & Barrett 2015; Andari et al 2010; Anagnostou et al 2014; Cordon et al 2013), γίνεται αντιληπτό ότι η έννοια της συνδεσιμότητας παίζει κυρίαρχο ρόλο στην αυτιστική διαταραχή.

Αυτισμός: μία διαταραχή που σχετίζεται με την ικανότητα για αγάπη;

Σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αυτιστική διαταραχή είναι μια διαταραχή που έχει συνδεθεί ισχυρά θετικά με την τεστοστερόνη, καθώς η προγεννητική έκθεση σε ανδρογόνα, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένα ανδρογόνα (όπως οι πολυκυστικές ωοθήκες) (Ingudomnukul et al 2007), αλλά και η υπεροχή του άρρενος φύλου (Elsabbagh et al 2012) σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση αυτισμού. Η τεστοστερόνη, όμως, είναι γνωστό ότι παρουσιάζει αντίθετη δράση από εκείνη της ωκυτοκίνης στη συμπεριφορά και τις γνωστικές λειτουργίες (Crespi 2016).

Επίσης, το πιο συχνά αναπαραγώγιμο εύρημα στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου των αυτιστικών ατόμων είναι η μειωμένη ενεργοποίηση της περιοχής του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αντίληψη των ανθρώπων σε σύγκριση με εκείνη της αντίληψης των αντικειμένων καθώς και η διαταραχή ή απουσία στην ενεργοποίηση των *νευρώνων-καθρεπτών ή κατοπτρικών νευρώνων (mirror neurons)* στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (pars opercularis) (Ramachandran & Oberman 2006; Oberman et al 2005), η οποία καθιστά το αυτιστικό άτομο ανίκανο να εκτιμήσει τις προθέσεις, τους σκοπούς, τις επιθυμίες, τα αισθήματα, τις πεποιθήσεις αλλά και τα ίδια τα πρόσωπα των άλλων ατόμων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ενσυναίσθηση και τη

διαταραχή στην κοινωνική τους αλληλεπίδραση (αποτυχία ενεργοποίησης της ατρακτοειδούς έλικας του εγκεφάλου) (Dapretto et al 2006). Όμως, η αγάπη και η ενσυναίσθηση είναι αλληλένδετες έννοιες.

Έτσι, μπορεί να ειπωθεί ότι ο αυτισμός αποτελεί το «νοσολογικό ισοδύναμο» της έλλειψης αγάπης και συμπόνιας (συμπεριλαμβανομένης και της αγάπης προς τον εαυτό) και την επικράτηση της επιθετικότητας (συμπεριλαμβανομένης και της αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς, συχνό κλινικό χαρακτηριστικό των αυτιστικών ατόμων, όπως αναλύεται παρακάτω) στο σύγχρονο κόσμο (Megremi 2016a; Megremi 2016c; Megremi 2019b). Υπό το φως αυτής της θεώρησης της αυτιστικής διαταραχής, είναι σημαντικό για τα άτομα που προετοιμάζονται για το γονεϊκό ρόλο, ειδικά για τις μέλλουσες μητέρες, να ζουν σε περιβάλλοντα πλήρη αγάπης, αλληλοβοήθειας, συμπόνιας και μειωμένου στρες. Είναι πολύ σημαντικό οι κοινωνίες να ενθαρρύνουν και να υποστηρίζουν θεσμοθετημένα αυτές τις πρακτικές. Εξάλλου, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει την αγάπη ως την πρώτη απαραίτητη αξία για την ανατροφή υγιών παιδιών (ιεραρχικά δεύτερη είναι η ασφάλεια, ενώ η τροφή και η εκπαίδευση ακολουθούν).

Ο Kanner στην πρώτη του αναφορά το 1943 για τα αυτιστικά παιδιά ανέφερε ότι αυτά προέρχονταν από οικογένειες υψηλού διανοητικού επιπέδου αλλά και σχετικά «ψυχρών» συναισθηματικά γονέων (Kanner 1943). Ο ίδιος δεν είχε αποδώσει αιτιολογική συσχέτιση σε αυτούς τους παράγοντες και την εμφάνιση της αυτιστικής διαταραχής. Αργότερα, το 1967 ο Bruno Bettelheim, διευθυντής για διαταραγμένα παιδιά στο University of Chicago's Orthogenic School, δημοσίευσε το βιβλίο του με τίτλο «The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self», στο οποίο έκανε εκ νέου αναφορά για τη «μητέρα-ψυγείο» των αυτιστικών παιδιών (Deslauriers 1967). Οι απόψεις αυτές δεν έτυχαν στη συνέχεια ευρείας αποδοχής, καθώς η έρευνα επικεντρώθηκε στην ανεύρεση βιολογικών δεδομένων για την ανίχνευση της διαταραχής. Ωστόσο, η σύγχρονη έρευνα, με τις κατευθύνσεις που αναπτύχθηκαν προηγούμενα, έχει εντοπίσει τη νευροανατομική και νευροφυσιολογική βάση ακόμη και για τα μοτίβα της συμπεριφοράς. Σήμερα γνωρίζουμε ποιες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται όταν μια μητέρα αγκαλιάζει το παιδί της ή όταν του χαμογελά.

Με βάση όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι η διαταραχή της συνδεσιμότητας χαρακτηρίζει τον αυτισμό τόσο σε υψηλό – μακροσκοπικό επίπεδο (φαινότυπος), όσο και σε χαμηλότερο επίπεδο (γενετικό, μοριακό, κ.λπ.). Όταν τα κύτταρα-μόρια-δίκτυα-συστήματα στον εγκέφαλο ή αλλού στον οργανισμό παύουν να συνδέονται, τότε τα πρόσωπα παύουν να επικοινωνούν.

Η έννοια της αφθονίας στον αυτισμό

Ο αυτισμός ως αναβολική διεργασία

Είναι πολλές οι κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις που φανερώνουν ότι στον αυτισμό επικρατεί αυξημένη ενεργοποίηση διαφόρων μεταβολικών οδών αύξησης και πολλαπλασιασμού, στο νευρικό ιστό αλλά και γενικότερα.

Ο πλακούντας γυναικών των οποίων τα έμβρυα είναι σε αυξημένο κίνδυνο για αυτιστική διαταραχή παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ειδικότερα, στους πλακούντες αυτούς ιστοπαθολογικά παρατηρείται ανώμαλος κυτταροτροφοβλαστικός πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση (trophoblast inclusions), στοιχείο που αντανακλά μία γενικευμένη διαδικασία αύξησης που παρατηρείται σε αυτά τα έμβρυα, που πιθανώς σχετίζεται με τη διαταραγμένη νευροαναπτυξιακή εξέλιξή τους αργότερα (Walker et al 2013).

Η μακροκεφαλία (δηλαδή η αύξηση της περιμέτρου κεφαλής) αποτελεί ξεχωριστό ενδοφαινότυπο του αυτισμού, απαντά περίπου στο 20-30% των αυτιστικών παιδιών ηλικίας 2-3 ετών και θεωρείται πρώιμο σημείο αυξημένου κινδύνου για αυτιστική διαταραχή (Courchesne et al 2003; Pierce et al 2009). Εκτιμάται πως το συνολικό μέγεθος του εγκεφάλου στο αυτιστικό άτομο είναι αυξημένο κατά 2-10%, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί αν αυτό αφορά γενικευμένη αύξηση στο μέγεθος του εγκεφάλου ή σχετίζεται με ορισμένες περιοχές αυτού. Εκτιμάται πως πρόκειται για υπερβολική αύξηση του αριθμού των νευρώνων ή σε αποτυχία του φυσιολογικού μηχανισμού απόπτωσης («κλάδεμα», pruning) ή, τέλος, σε μη φυσιολογική συνδεσιμότητα μεταξύ των νευρώνων (Saugstad 2012; Lahiri 2013). Μάλιστα, αυξημένη περίμετρος κεφαλής φάνηκε ότι συσχετίζεται με σοβαρότερη αυτιστική διαταραχή και εντονότερο έλλειμμα στην κοινωνική αμοιβαιότητα (αυτιστικά άτομα χαμηλής λειτουργικότητας) (Sacco et al 2015).

Στον αυτισμό έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα διαφόρων νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και άλλοι (Bryn et al 2015). Αυτοί οι παράγοντες παίζουν κριτικό ρόλο στην επιβίωση, την αύξηση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση, διατήρηση, λειτουργία και πλαστικότητα των νευρώνων (Numakawa et al 2010). Η αυξημένη συγκέντρωσή τους τόσο στο αίμα όσο και στον εγκεφαλικό ιστό αυτιστικών παιδιών υποδηλώνει μία έντονη αναβολική δραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε αυτές τις περιπτώσεις (Ray et al 2011). Επιπλέον, η αύξηση αυτή συνδέεται θετικά με τη σοβαρότητα της αυτιστικής διαταραχής (όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο αυτών των παραγόντων, τόσο σοβαρότερη είναι η μορφή του αυτισμού) (Wang et al 2015).

Επίσης, τα αυτιστικά παιδιά έχουν, εκτός από μακροκεφαλία, και αυξημένο βάρος και μήκος σώματος τον πρώτο χρόνο ζωής (Chawarska et al 2011), όπως και αυξημένο κίνδυνο για υπερβαρότητα και παχυσαρκία μετέπειτα στη ζωή τους (Zuckerman et al 2014). Αυτό σημαίνει ότι μάλλον υπάρχει δυσλειτουργία των αυξητικών παραγόντων γενικότερα (IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, GHBP) στην αυξητική διαταραχή και όχι μόνο στον εγκεφαλο και το νευρικό σύστημα (van Daalen et al 2007). Μάλιστα, όσο μεγαλύτερο είναι το βάρος/μήκος σώματος στη γέννηση και ο ρυθμός

αύξησής του μετέπειτα, τόσο πτωχότερες είναι οι κοινωνικές και λεκτικές δεξιότητες στη συνέχεια (Campbell et al 2014) και το ψηλό ανάστημα προδιαθέτει για ανωμαλίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή επιληψία στα αυτιστικά παιδιά, ειδικά αν συνδυάζεται με μακροκεφαλία (Valvo et al 2013).

Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, η αυξημένη συχνότητα καταστάσεων συσχετιζόμενων με τεστοστερόνη (όπως οι πολυκυστικές ωοθήκες) (Ingudomnukul et al 2007) που παρατηρούνται σε αυτιστικά άτομα και η αυξημένη επίπτωση του αυτισμού στα άρρενα (Baron-Cohen et al 2011; Werling & Geschwind 2013), αποτελούν δείκτες αυξημένης αναβολικής δραστηριότητας στον αυτισμό.

Τέλος, υπάρχουν υποθέσεις ότι τα αυτιστικά άτομα έχουν αυξημένη πιθανότητα νόσου από καρκίνο για ποικίλους λόγους (Chiang et al 2015; Kao et al 2010; Crespi 2011). Επίσης, αρκετές γενετικές μεταβλητές που ανευρίσκονται σε αυτιστικά παιδιά, σχετίζονται συχνά με γονίδια που προδιαθέτουν σε καρκίνο (Gannon et al 2013), μία κατάσταση όπου τα κύτταρα του οργανισμού πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.

Προγεννητικό περιβάλλον αφθονίας και αυτισμός

Η διαίτα υψηλή σε λιπαρά (Krakowiak et al 2012), η παχυσαρκία των γονέων, ο διαβήτης της μητέρας (Sullivan et al 2014), τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων στις μητέρες των αυτιστικών (Kosidou et al 2016) και οι υψηλές δόσεις φυλλικού οξέος (Beard et al 2011) στην κύηση έχουν συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση αυτισμού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες, που συνδέονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής (Billbo et al 2012), συνθέτουν με επιγενετικό τρόπο ένα προγεννητικό «περιβάλλον αφθονίας, υπερ-προσφοράς και αυξημένων πόρων» για το έμβρυο. Όμως, «το περισσότερο δεν είναι το καλύτερο» τελικά.

Μεταγεννητικό περιβάλλον αφθονίας και αυτισμός

Η τεχνητή διατροφή του βρέφους με γάλα αγελάδας (όσο και αν αυτό έχει τροποποιηθεί) σχετίζεται με ταχύτερο ρυθμό αύξησης του βρέφους (Quigley et al 2007) και αυξημένη επίπτωση αυτισμού συγκριτικά με τα θηλάζοντα (Schultz et al 2006). Από την άλλη, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ο μητρικός θηλασμός ασκεί προστατευτική δράση έναντι του αυτισμού (Al-Farsi et al 2012; Hahr 2013).

Ο αυτισμός συσχετίζεται με διαταραχή των μονοαμινών (σεροτονίνη, κατεχολαμίνες). Τα διατροφικά συμπληρώματα πολυβιταμινών (Zhou et al 2013) (δημοφιλή στα παιδιά τις τελευταίες δεκαετίες), δημιουργώντας ένα περιβάλλον αφθονίας (από άποψη θρεπτικών στοιχείων) αποτελούν κατά έμμεσο τρόπο δυνητικό παράγοντα διαταραχής του μεταβολισμού αυτών των ουσιών.

Τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με ορισμένες παρατηρήσεις ότι ο αυτισμός εμφανίζεται με υψηλότερη επίπτωση στις αναπτυγμένες σε σχέση με τις υπο-ανάπτυξη χώρες (Elsabbagh et al 2012) και ότι παρατηρείται σε οικογένειες με υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Thomas et al 2012; Leonard et al 2011; Durkin et al 2017), θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην υπόθεση ότι ο αυτισμός είναι το αποτέλεσμα της υπερδιέγερσης και τελικά εξάντλησης του ανθρώπινου οργανισμού ως ολιστικού συστήματος από τους διαρκείς κύκλους θετικής ανατροφοδότησης, λόγω της παρουσίας αυξημένων πόρων και ενέργειας. Έτσι, προκύπτει ο φαινότυπος του αυτιστικού ατόμου που αποσύρεται και δεν επιθυμεί αλληλεπίδραση παρά μόνο

αντιδρά μονότονα και ομοιόμορφα σε ένα περιβάλλον που η ποικιλία των ερεθισμάτων του προκαλεί άγχος.

Αυτισμός & Σχιζοφρένεια: «Αφθονία & Ένδεια»

Είναι αρκετές οι αναφορές που υποστηρίζουν ότι η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός μοιράζονται διαμετρικά αντίθετα χαρακτηριστικά όσον αφορά τη συμπεριφορά και την ανάπτυξη του κοινωνικού εγκεφάλου (Crespi & Badcock 2008; Crespi & Matthew 2015; Crespi et al 2010). Επίσης, πολλά φαινοτυπικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά αλλά και παράγοντες κινδύνου είναι διαμετρικά αντίθετα στη σχιζοφρένεια έναντι του αυτισμού. Έτσι, η σχιζοφρένεια σχετίζεται με ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης, υποπλασία του πλακούντα, χαμηλό δείκτη μάζας σώματος της μητέρας, χαμηλό βάρος γέννησης (Eide et al 2013; Byars et al 2014; Wahlbeck et al 2001), μικροκεφαλία (Takagai et al 2006), μειωμένα επίπεδα νευροτροφικών και λοιπών αυξητικών παραγόντων (Chen et al 2015) και μειωμένο βάρος σώματος (Zammit et al 2007), ενώ σχετίζεται επίσης, με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Werner et al 2007) και χαμηλή επίπτωση καρκίνου (Tabares-Seisdedos et al 2011). Επιπλέον, η σχιζοφρένεια έχει συσχετιστεί ισχυρά με προγεννητικό περιβάλλον στέρησης θρεπτικών συστατικών και πείνας . (St. Clair et al 2005; Reser 2007).

Με βάση τα παραπάνω, είναι φανερό ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται με ένα περιβάλλον στέρησης και υπο-ανάπτυξης, έναντι του περιβάλλοντος αφθονίας και υπερ-ανάπτυξης που διατρέχει την αυτιστική διαταραχή.

Ο αυτισμός ως φαινότυπος «αφθονίας»

Αν ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια είναι διαμετρικά αντίθετες νόσοι και η σχιζοφρένεια σχετίζεται με περιβάλλον στέρησης, είναι εύλογο το ερώτημα: μήπως το μοτίβο της υπερ-ανάπτυξης, αφθονίας και αναβολισμού που διατρέχει την αυτιστική διαταραχή σχετίζεται με ένα περιβάλλον υπερ-προσφοράς και αφθονίας (Megremi 2018; Megremi 2015b; Μεγρέμη 2016β).

Ενδέχεται παράγοντες όπως είναι η παχυσαρκία της μητέρας, ο διαβήτης, η δίαιτα υψηλή σε λιπαρά κ.ά να συνιστούν περιβάλλον αφθονίας, τόσο προ της σύλληψης, όσο προγεννητικά και μεταγεννητικά. Αυτό το περιβάλλον αφθονίας πιθανώς ενεργοποιεί μεταβολικές οδούς αύξησης, ειδικά στον ευαίσθητο και πλαστικό κατά την πρώιμη φάση ανάπτυξης νευρικό ιστό, μέσω επιγενετικών μηχανισμών (με αποτέλεσμα αρχικά την αύξηση των νευρώνων, οι οποίοι είναι ευάλωτοι στη μειονεξία ωστόσο). Ενδέχεται ο αυτιστικός φαινότυπος να είναι το κόστος από εξελικτικής άποψης για την ενισχυμένη ενεργοποίηση των αυξητικών οδών, καθώς παντού παρατηρούμε στη φύση ότι η αύξηση σχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, με νόσο (Metcalf & Monaghan 2003; Bartke 2016; Bilinski et al 2015), με απώλεια τελομερών (Heidinger et al 2012) και μειωμένη γνωστική λειτουργία (Kinney-Forshee et al 2004; Li et al 2014; Nelson et al 2015).

Η έννοια της αυτοαναφοράς στον αυτισμό

Αυτοαναφορά, σύμφωνα με την δεύτερης τάξης κυβερνητική, είναι η ικανότητα του συστήματος (ατόμου, κοινωνικού συστήματος κ.ά.) να συλλέγει πληροφορία για τη λειτουργία του και στη συνέχεια να επηρεάζει τον τρόπο λειτουργίας του βάσει

αυτής της πληροφορίας. Απαραίτητα στοιχεία για την αυτοαναφορά είναι η αυτοπαρατήρηση και κάποιος βαθμός ελευθερίας δράσης (Geyer 2001).

Ο αυτισμός χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην επικοινωνία του ατόμου με τους άλλους και την κοινωνική αλληλεπίδραση. Όμως, ποια η σχέση του αυτιστικού ατόμου με τον ίδιο του τον εαυτό ή, αλλιώς, πώς το αυτιστικό άτομο αυτοαναφέρεται; Το έλλειμμα στην κοινωνική επικοινωνία μάλλον δεν αφορά μόνο τη διαταραχή στην επεξεργασία της πληροφορίας σε σχέση με τους άλλους ανθρώπους, αλλά, επίσης, την επεξεργασία της αυτοαναφορικής πληροφορίας, της σχέσης που έχει ο εαυτός σε ένα κοινωνικό πλαίσιο και τη δυνατότητα να «χρησιμοποιήσει» τον εαυτό ως αντιπροσωπευτικό ισοδύναμο για την κατανόηση του κοινωνικού κόσμου. Μήπως στον αυτισμό η διαταραχή επικοινωνίας δεν αφορά μόνο στις διαπροσωπικές σχέσεις, αλλά και στην ενδο-προσωπική αυτοαναφορική σχέση του ατόμου με τον ίδιο του τον εαυτό; (Lombardo et al 2007; Lombardo & Baron-Cohen 2010; Lombardo et al 2010; Megremi & Darzentas 2018b; Megremi & Darzentas 2018c). Δεδομένου ότι η αυτό-αναφορά, η ικανότητα ενός συστήματος να αναφέρεται στον εαυτό του, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την πολυπλοκότητα (Hempel et al 2011) και ότι το αυτιστικό άτομο ως σύστημα παρουσιάζει μειωμένη πολυπλοκότητα, όπως αναλύθηκε σχετικά σε προηγούμενη ενότητα, η αυτοαναφορά στον αυτισμό αναμένεται μειωμένη ή αντιρροπιστικά αυξημένη, οπωσδήποτε όμως διαταραγμένη.

Είναι κατανοητό ότι στην αυτιστική διαταραχή φαινομενικά εκλείπει ή μειονεκτεί η έννοια της αυτοαναφορικότητας. Τα αυτιστικά παιδιά δεν αυτό-αναφέρονται (είναι αυτή η χαρακτηριστική απόσυρση από το περιβάλλον), διακόπτοντας έτσι την κυκλική σχέση αιτίου και αιτιατού και οδηγώντας στην εμφάνιση της ελλειμματικής συμπεριφοράς στους τομείς της κοινωνικότητας και της επικοινωνίας. Ως εκ τούτου τα άτομα με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού διέπονται από περιορισμό της ποικιλίας του συστήματος, καθώς δεν μπορούν να αντιδράσουν σε διάφορες στρεσογόνες καταστάσεις.

Εξάλλου, είναι γνωστό, ήδη από την εποχή του Kanner, ότι τα αυτιστικά άτομα χρησιμοποιούν με μειωμένη συχνότητα ή με αδόκιμο τρόπο τις προσωπικές αντωνυμίες και ειδικά το «εγώ», «εμένα» (Lee et al 1994; Mazzaggio & Shield 2020), γεγονός που, επίσης, υπαινίσσεται την διαταραγμένη αυτοαναφορικότητα που διέπει την αυτιστική διαταραχή.

Αυτοαναφορά, κατοπτρικοί νευρώνες (mirror neurons) & ενσυναίσθηση

Ερευνητές στο Πανεπιστήμιο της Πάρμα στις αρχές της δεκαετίας του 1990 διαπίστωσαν ότι οι πίθηκοι μακάκοι διέθεταν ένα άγνωστο μέχρι τότε είδος νευρικών κυττάρων, κάποιους ειδικούς νευρώνες που τους επέτρεπαν να καταγράφουν και να αναγνωρίζουν τις κινήσεις ή τους ήχους των ατόμων που βρίσκονταν γύρω τους (Rizzolatti & Craighero 2004). Ειδικότερα, τοποθέτησαν σε πιθήκους ηλεκτρόδια σε μια ομάδα κινητικών νευρώνων μέσα στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου τους τα οποία κατέγραφαν τις ενεργοποιήσεις των νευρώνων όταν ο πίθηκος άπλωνε τα χέρια του για να πιάσει το φαγητό του. Στα πειράματα αυτά έγινε φανερό ότι οι νευρώνες ενεργοποιούνταν τόσο όταν οι πίθηκοι έκαναν κινήσεις για να αρπάξουν το φαγητό τους, όσο και όταν έβλεπαν κάποιον άλλο να κάνει παρόμοιες κινήσεις. Αργότερα βρέθηκε ότι πως οι νευρώνες αυτοί διαιρούνται σε διάφορες υποομάδες, καθεμιά από

τις οποίες ανταποκρίνεται σε πολύ συγκεκριμένες κινήσεις (όταν κάποιος χρησιμοποιεί μόνο το δείκτη και τον αντίχειρα για να πιάσει κάτι, όταν χρησιμοποιεί όλη τη γροθιά κ.λπ), αλλά και ότι ανταποκρίνονται και κατά τη διάρκεια της μάθησης μιμητικών κινήσεων (π.χ. όταν νεογέννητοι πίθηκοι έβλεπαν κάποιον να ανοίγει το στόμα του και αργότερα το άνοιγαν και οι ίδιοι).

Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου, καθώς και όταν το ίδιο εκτελεί τις ίδιες πράξεις. Οι νευρώνες αυτοί στον άνθρωπο εντοπίζονται στις κατώτερες περιοχές των μετωπιαίων και βρεγματικών λοβών, στην πρόσθια περιοχή της έλικας του προσαγωγίου και στη νήσο του Riel (insula). Το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει στο άτομο έναν απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργαστεί μέσα από το ίδιο σύστημα και με τη διαδικασία εσωτερικής απομίμησης (simulation) τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομίμηση δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να προβλέπει τις προθέσεις του άλλου ατόμου (θεωρία του νου). Προτείνεται ότι το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη της μίμησης, της «θεωρίας του νου», της ενσυναίσθησης και της γλώσσας και εικάζεται ότι η δυσλειτουργία του ευθύνεται για το κοινωνικό και επικοινωνιακό έλλειμμα των ατόμων του αυτιστικού φάσματος. Είναι ενδιαφέρον ότι η ενσυναίσθηση σχετίζεται άμεσα με ενεργοποίηση κατοπτρικών νευρώνων, π.χ. νευρώνες των προσθίων περιοχών της νήσου του Riel και της έλικας του προσαγωγίου ενεργοποιούνται σε περίπτωση πόνου αλλά και όταν το άτομο παρατηρεί κάποιον που πονάει, ή άτομα που βαθμολογούνται υψηλά σε κλίμακα ενσυναίσθησης ενεργοποιούν το σύστημα των κατοπτρικών περισσότερο έντονα. Εικάζεται ότι η λειτουργία των νευρώνων αυτών δεν καθορίζεται αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες ούτε παραμένει αμετάβλητη από τη στιγμή που αποκτήθηκε. Αποκτάται και διατηρείται με οπτικοκινητική μάθηση (Williams 2008; Saffin & Tohid 2016).

Το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει στο άτομο έναν απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργαστεί μέσα από το ίδιο το σύστημα και με τη διαδικασία της εσωτερικής απομίμησης τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομίμηση δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να προβλέπει τις προθέσεις του άλλου ατόμου (θεωρία του νου) (Dapretto et al 2006; Williams et al 2001; Williams 2008).

Η αυτοαναφορά και οι κατοπτρικοί νευρώνες, όπως έχουν περιγραφεί παραπάνω, σχετίζονται με την ενδοπροσωπική νοημοσύνη (βλέπε θεωρία πολλαπλής νοημοσύνης στο οικείο κεφάλαιο) και τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν έλλειμμα στη νοημοσύνη αυτή (Takahashi & Gyoba 2012).

Κατοπτρικοί νευρώνες και αυτισμός

Το πιο συχνά αναπαραγωγίμο εύρημα στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου των αυτιστικών ατόμων είναι η μειωμένη ενεργοποίηση της περιοχής του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αντίληψη των ανθρώπων σε σύγκριση με εκείνη της

αντίληψης των αντικειμένων καθώς και η διαταραχή ή απουσία στην ενεργοποίηση των *νευρώνων-καθρεπτών ή κατοπτρικών νευρώνων (mirror neurons)* στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (*pars opercularis*) (Ramachandran & Oberman 2006; Oberman et al 2005), η οποία καθιστά το αυτιστικό άτομο ανίκανο να εκτιμήσει τις προθέσεις, τους σκοπούς, τις επιθυμίες, τα αισθήματα, τις πεποιθήσεις αλλά και τα ίδια τα πρόσωπα των άλλων ατόμων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην κοινωνική τους αλληλεπίδραση (αποτυχία ενεργοποίησης της ατρακτοειδούς έλικας του εγκεφάλου) (Dapretto et al 2006).

Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου, καθώς και όταν το ίδιο εκτελεί τις ίδιες πράξεις. Έτσι προκύπτει η μειονεκτούσα αυτό-αναφορά στο αυτιστικό άτομο. Οι κατοπτρικοί νευρώνες μου διδάσκουν την κάτι για τον ίδιο μου τον εαυτό, αλλά μου διδάσκουν, επίσης, κάτι για τους άλλους, εσάς. Οι κατοπτρικοί μου διδάσκουν την ενσυναίσθηση και τη συμπόνια για τον άλλο, αλλά και για τον ίδιο μου τον εαυτό. Άρα, οι κατοπτρικοί νευρώνες μας επιτρέπουν να καταλάβουμε βαθιά και κυριολεκτικά τους άλλους, αλλά και τον εαυτό μας. Η απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό αυτιστικών παιδιών με τη χρήση fMRI υπαινίσσεται ότι στον αυτισμό υπάρχει διαταραχή τόσο στην διαπροσωπική κοινωνική αλληλεπίδραση του ατόμου με τους άλλους, αλλά και στην ενδο-προσωπική αυτό-αναφορική σχέση του ατόμου με τον ίδιο του τον εαυτό.

Αυτοαναφορά και προκοινωνική συμπεριφορά

Ο όρος προκοινωνική συμπεριφορά περιγράφει μια ευρεία ομάδα εθελοντικών συμπεριφορών με κοινό στοιχείο την πρόθεση να ωφεληθεί ο άλλος. Αποτελεί μια μορφή κοινωνικής συμπεριφοράς με στόχο το όφελος άλλων ανθρώπων ή της κοινωνίας σαν σύνολο, όπως το άτομο να βοηθά, να κάνει δωρεές, να μοιράζεται, να συνεργάζεται και να εργάζεται εθελοντικά (Eisenberg et al 2006). Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί τρεις αναλυτικότεροι τομείς προκοινωνικής συμπεριφοράς για τα παιδιά: τα συναισθήματα προς τον άλλον (δηλαδή το ενσυναίσθητικό ενδιαφέρον, η φιλία και η στοργή προς τρίτους), η από κοινού εργασία (δηλαδή η βοήθεια, το μοίρασμα, η συνεργασία, η ενημέρωση του άλλου) και η υπηρετήση των αναγκών του άλλου. Υπάρχουν, επίσης, αποδείξεις ότι η ενσυναίσθηση (η ικανότητα δηλαδή ενός ατόμου να καταλάβει ή/και να αισθανθεί τις σκέψεις και τα συναισθήματα ενός ατόμου σε μια δεδομένη κατάσταση) και η έκφραση συναισθηματικού ενδιαφέροντος για τους άλλους σχετίζονται με την προκοινωνική συμπεριφορά, ξεκινώντας από την πρώιμη παιδική ηλικία (Jolliffe & Farrington 2004; Eisenberg & Miller 1987). Οι αναπτυξιακές διαταραχές που σχετίζονται με τη φτώχη ενσυναίσθηση και προκοινωνική συμπεριφορά είναι οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού και οι διαταραχές διαγωγής και μπορούν να ανιχνευτούν νωρίς στην προσχολική ηλικία (Περβανίδου 2017).

Στα παιδιά η προκοινωνική συμπεριφορά αρχίζει να αναπτύσσεται από την ηλικία των 12-18 μηνών, όπου τα νήπια αρχίζουν να δείχνουν και να δίνουν, να «μοιράζονται» τα παιχνίδια τους με τους γονείς τους, χωρίς να τους ζητείται και χωρίς να ανταμείβονται για αυτό. Σταδιακά, αναπτύσσεται και η πεποίθηση ότι το να μοιράζεται κανείς είναι ένα υποχρεωτικό μέρος των κοινωνικών σχέσεων και αφορά

τη διάκριση του καλού και του κακού. Έτσι, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, η λογική τους ικανότητα αλλάζει, από εγωκεντρική και προσανατολισμένη στις ανάγκες τους, αρχίζει να προσανατολίζεται και στους άλλους, αρχίζουν να νοιάζονται για τους άλλους και να εμπλέκονται περισσότερο σε σύνθετους γνωστικούς τρόπους σκέψης, όπως το να μπορούν να σκεφτούν από την οπτική του άλλου και να κάνουν αμοιβαίες λογικές κρίσεις (Parke et al 2010). Στην προσχολική και σχολική ηλικία κίνητρο για προκοινωνική συμπεριφορά αποτελεί κυρίως το ενδιαφέρον για φίλους με άλλα παιδιά και η ανάγκη της αποδοχής, ενώ στην εφηβεία αναπτύσσεται η λογική κρίση και η αφηρημένη σκέψη για την ηθική και την ενοχή.

Η έρευνα σήμερα έχει αρχίσει να αποκαλύπτει την ανατομική και βιολογική βάση των νευρικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της ενσυναίσθησης και της προκοινωνικής συμπεριφοράς. Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (anterior cingulate cortex) παίζει κυρίαρχο ρόλο σε λειτουργίες, όπως η προσμονή της ανταμοιβής, η λήψη αποφάσεων, ο έλεγχος των παρορμήσεων, καθώς και το συναίσθημα και περιέχει γνωστικά και συναισθηματικά στοιχεία. Η ραχιαία περιοχή του προσθίου φλοιού του προσαγωγίου συνδέεται με τον προμετωπιαίο και το βρεγματικό φλοιό και ενέχει τα γνωστικά στοιχεία, ενώ η κοιλιακή του περιοχή συνδέεται με την αμυγδαλή, τον επικληνή πυρήνα, τον υποθάλαμο και τη νήσο του εγκεφάλου και ενέχει τις συναισθηματικές πληροφορίες (Allman et al 2001; Allman et al 2011; Apps et al 2016). Σε νευροβιολογικό επίπεδο, κυρίαρχο ρόλο έχει φανεί ότι παίζει η ωκυτοκίνη, ένα πεπτίδιο που παράγεται στον υποθάλαμο και δρα ως νευροδιαβιβαστής απευθείας σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές ή απελευθερώνεται μέσω της οπίσθιας υπόφυσης στην κυκλοφορία. Έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της στη διαμεσολάβηση της ανθρώπινης κοινωνικής συμπεριφοράς, καθώς και η εμπλοκή της σε ένα ευρύ φάσμα νευροψυχολογικών λειτουργιών (Cochran et al 2013). Υψηλά επίπεδα ωκυτοκίνης πλάσματος έχουν συσχετιστεί με αυξημένη τάση για εμπιστοσύνη και αξιοπιστία, με θετική φυσική επαφή με άλλα άτομα, μειωμένη ορμονική απάντηση στο στρες, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα άγχους σε ασθενείς με κατάθλιψη. Αντίθετα, μειωμένα επίπεδα ωκυτοκίνης στην περιφέρεια έχουν βρεθεί σε ασθενείς με κατάθλιψη, σχιζοφρένεια και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Meyer-Lindenberg et al 2011; Schwencck et al 2012).

Προκοινωνική συμπεριφορά και αυτισμός – Ο αυτισμός ως «ναρκισσιστική» διαταραχή

Τα παιδιά με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού χαρακτηρίζονται από επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική διάδραση σε διάφορα πλαίσια και από περιορισμένες στερεότυπες συμπεριφορές, ενδιαφέρονται ή δραστηριότητες. Παρουσιάζουν ελλείμματα στη μη-λεκτική επικοινωνία, όπως η βλεμματική επαφή, οι χειρονομίες και η στάση του σώματος και στην κοινωνική αμοιβαιότητα, όπως η αποτυχία να ξεκινήσουν ή να διατηρήσουν μια συζήτηση και η δυσκολία να μοιραστούν ενδιαφέροντα ή συναισθήματα. Τα πρώτα χαρακτηριστικά των παιδιών που είναι ενδεικτικά ελλειμμάτων στην ενσυναίσθηση, την προκοινωνική συμπεριφορά και τη «θεωρία του νου» (την ικανότητα δηλαδή να εξάγει κανείς συμπεράσματα σχετικά με τη νοητική/συναισθηματική κατάσταση των άλλων) είναι η μειωμένη βλεμματική επαφή, τα ελλείμματα στην «από κοινού προσοχή», η αδυναμία/δυσκολία να μοιραστούν ένα μόνο παιχνίδι αλλά και την κοινή εμπειρία μιας

κοινής δραστηριότητας και πρωτοεμφανίζονται περίπου στον 18^ο μήνα από τη γέννησή τους. Επόμενα στάδια, μεταξύ 18 και 24 μηνών αποτελούν τα ελλείμματα στο συμβολικό και στο παιχνίδι προσποίησης, ενώ μεταξύ των ηλικιών 3 και 4 ετών, όπου φυσιολογικά τα παιδιά αναπτύσσουν την ικανότητα να κατανοούν την εσφαλμένη πεποίθηση, μπορούν να ανιχνευτούν οι δυσκολίες στην κατανόηση των συναισθημάτων και των προθέσεων των άλλων (Lockwood 2016; Deschamps et al 2014).

Συνοπτικά, λοιπόν, τα πρώιμα χαρακτηριστικά των αυτιστικών παιδιών, όπως η μειωμένη βλεμματική επαφή, η αδυναμία τους να μοιραστούν όχι μόνο ένα παιχνίδι αλλά και ενδιαφέροντα ή συναισθήματα, οι δυσκολίες στην κατανόηση των συναισθημάτων και των προθέσεων των άλλων συνιστούν έλλειμμα στην προκοινωνική συμπεριφορά, μια μορφή κοινωνικής συμπεριφοράς με στόχο το όφελος άλλων ανθρώπων ή της κοινωνίας σαν σύνολο μέσα από τη βοήθεια, το μοίρασμα και τη συνεργασία.

Το έλλειμμα στην προκοινωνική συμπεριφορά που παρατηρείται στον αυτισμό αντικατοπτρίζει την αποτυχία της αναπτυξιακής μετάβασης από τον «εαυτό» (εγωκεντρική θεώρηση) στον «άλλο» (αλλοκεντρική θεώρηση). Αυτό συνεπάγεται ότι ο αυτισμός αποτελεί «ναρκισσιστική» διαταραχή, όπου η ενσυναίσθηση, η φιλία, η στοργή προς τρίτους, η βοήθεια, το μοίρασμα, η συνεργασία είναι τομείς που μειονεκτούν.

Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (anterior cingulate cortex) ως ανατομική δομή και η ωκυτοκίνη ως νευροδιαβιβαστής, αφενός, όπως αναφέρθηκε, παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην προκοινωνική συμπεριφορά, αφετέρου, είναι αμφότερα διαταραγμένα στον αυτισμό.

Σύμφωνα με τα παραπάνω και δεδομένου ότι η επίπτωση του αυτισμού εμφανίζεται αυξανόμενη με δραματικό ρυθμό σήμερα, προκύπτει το ερώτημα μήπως οδεύουμε προς κοινωνίες όπου ο εγωκεντρισμός, ο ναρκισσισμός, η απαθής και ανάλγη συμπεριφορά, η έλλειψη συναισθημάτων προς τον άλλον, η έλλειψη στοργής θα κυριαρχούν; Μήπως, όπως ο Νάρκισσος της ελληνικής μυθολογίας που κώφευε στο κάλεσμα της ερωτευμένης με αυτόν Ηχούς έως ότου πέθανε αυτό-θανυαζόμενος στα νερά του ποταμού, ο σύγχρονος αυτιστικός αντανakλά την κώφευση της κοινωνίας στο αίτημα για στοργή, αλληλοβοήθεια και αλτροϊσμό; Έτσι προκύπτει επιτακτική η ανάγκη της έγκαιρης ανίχνευσης από γονείς και επαγγελματίες υγείας των πρώιμων χαρακτηριστικών ελλείμματος προκοινωνικής συμπεριφοράς στα νήπια (και της συνεπόμενης πρώιμης παρέμβασης), όχι μόνο γιατί οδηγεί στην έγκαιρη ανίχνευση της αυτιστικής διαταραχής (ατομικό όφελος) αλλά και γιατί συμβάλλει στη δημιουργία κοινωνιών όπου ο αλτροϊσμός, η συνεργασία και η αλληλοβοήθεια θα κυριαρχούν (κοινωνικό όφελος) (Megremi 2017c; Megremi 2017d).

Κλινικά χαρακτηριστικά που υπαινίσσονται διαταραγμένη αυτοαναφορά στον αυτισμό

Ενώ, λοιπόν, το αυτιστικό άτομο διακόπτει την επαφή με το περιβάλλον και κατακερματίζεται έτσι ο βρόχος ανατροφοδότησης ανάκτησης πληροφορίας από το περιβάλλον, παράλληλα αναπτύσσει αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που του αποδίδουν πληροφοριακό περιεχόμενο (Geyer 2001) (αναπτύσσει, θα λέγαμε, μία

ενδογενή αυτοαναφορικότητα): παρουσιάζει συμπεριφορές που περιγράφονται παρακάτω, ώστε να αναπληρώσει το έλλειμμα της εξωγενούς αυτοαναφορικότητας και να αυξήσει την πολυπλοκότητά του. Αυτοί οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί μπορεί να συσχετίζονται με τις περιοχές αυξημένης λειτουργικής συνδεσιμότητας, όπως αυτές ανευρίσκονται στην fMRI και περιγράφηκαν στην οικεία ενότητα. Οι στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, πολλές από τις αισθητηριακές διαταραχές, οι αυτοτραυματισμοί καθώς και ο αυξημένος ουδός πόνου που παρουσιάζουν τα αυτιστικά άτομα, μπορεί να θεωρηθούν κλινικές εκφράσεις της διαταραγμένης αυτοαναφορικότητας (με τη μορφή της αυξημένης ενδογενούς αυτοαναφοράς) των αυτιστικών.

Στερεοτυπίες

Έχει ήδη γίνει αναφορά στις στερεοτυπίες και στην ολιστική θεώρησή τους στον αυτισμό, ως εκδήλωση της μειωμένης πολυπλοκότητας του οργανισμού. Επιπλέον, όμως φαίνεται ότι συνιστούν και αντισταθμιστικό μηχανισμό αποκατάστασης αυτής της διαταραγμένης πολυπλοκότητας.

Αισθητηριακές διαταραχές

Εννέα στα δέκα άτομα με αυτισμό υποφέρουν από μία ή περισσότερες αισθητηριακές διαταραχές. Τα αυτιστικά άτομα συχνά αναζητούν έντονα αισθητηριακά ερεθίσματα (για παράδειγμα επιθυμούν έντονη μουσική ή έντονη πίεση στο δέρμα) ή άλλοτε δεν ανέχονται την αισθητηριακή υπερφόρτωση (για παράδειγμα δεν μπορούν να καθίσουν σε εστιατόριο με έντονο θόρυβο ή να φορέσουν ορισμένα υφάσματα ή να φάνε τροφές με συγκεκριμένη υφή), ή, τέλος, δεν ανταποκρίνονται καθόλου σε συνηθισμένα αισθητηριακά ερεθίσματα (για παράδειγμα, ενώ η ακουστική οδός είναι ακέραιη, δεν ανταποκρίνονται στο άκουσμα του ονόματός τους) (Lane et al 2010; Crane et al 2009; Cascio et al 2008).

Αυτοτραυματισμοί

Οι αυτοτραυματισμοί δεν ανήκουν στα διαγνωστικά κριτήρια του αυτισμού, όμως υπολογίζεται ότι εμφανίζονται στο 25-50% των αυτιστικών ατόμων. Μάλιστα, όσο μειονεκτικότερη είναι η ικανότητα γλωσσικής επικοινωνίας του αυτιστικού ατόμου (και άρα ικανότητας διαπροσωπικών σχέσεων), τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εμφάνισης τέτοιων συμπεριφορών, γεγονός που υποδηλώνει έμμεσα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των διαπροσωπικών σχέσεων και της σχέσης του ατόμου με τον εαυτό του, και πως διαταραχή στο ένα επίπεδο, υποδηλώνει διαταραχή και στο άλλο (Devine 2014; Minshawi et al 2014; Soke et al 2016; Soke et al 2018). Οι αυτοτραυματισμοί παρατηρούνται συχνότερα κατόπιν περιβαλλοντικής στέρησης. Στον αυτισμό υφίστανται συνθήκες περιβαλλοντικής απομόνωσης του ατόμου (δεδομένων της μειωμένης κοινωνικής και επικοινωνιακής αλληλεπίδρασης του ατόμου) και έτσι οι αυτοτραυματισμοί συνιστούν αποτέλεσμα της μειωμένης αυτοαναφοράς που παρατηρείται στην αυτιστική διαταραχή (Devine 2014). Σε αυτό συνηγορεί και η υπόθεση ότι οι αυτοτραυματισμοί στα αυτιστικά άτομα με μειωμένες γλωσσικές δεξιότητες ενδέχεται να αποτελούν έναν τρόπο να εκφράσουν τον πόνο που μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερικές διαταραχές αυτών των ατόμων (δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) (Thompson & Caruso 2002).

Αυξημένος ουδός πόνου στον αυτισμό

Είναι γνωστό ότι τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν ιδιαίτερη αντίδραση στον πόνο και πολλοί μιλούν για αυξημένο κατώφλι στον ουδό του πόνου, ενώ άλλοι για διαταραχή στην έκφρασή του. (Tordjman et al 2009; Yasuda et al 2016; Riquelme et al 2016; Failla 2018). Επίσης, η χορήγηση οπιοειδών σε βρέφη πειραματόζωα οδηγεί σε συμπεριφορά που εμπεριέχει αυτιστικά χαρακτηριστικά. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι αυτιστικά παιδιά και παιδιά που είχαν εκτεθεί σε οπιοειδή κατά την ενδομήτρια ζωή συχνά έχουν παρόμοια ιατρικά προβλήματα, όπως σπασμούς, σιτιστικά και άλλα προβλήματα, ενώ ενίοτε τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα β-ενδορφίνης στο πλάσμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επίσης, η βραχυπρόθεσμη χορήγηση ναλτρεξόνης και ναλοξόνης, που μπλοκάρουν τους μ-υποδοχείς οπιοειδών έχει δείξει ότι προκαλεί βελτίωση της υπερκινητικότητας, των στερεοτυπιών και της κοινωνικής απόσυρσης σε ορισμένα τουλάχιστον αυτιστικά παιδιά (Leboyer et al 1990).

Οι στερεοτυπίες, οι αυτοτραυματισμοί μερικές φορές και ο αυξημένος ουδός πόνου στα αυτιστικά άτομα αποτελούν κατά κάποιο τρόπο την επιθυμία του ατόμου να αυτό-διεγερθεί μέσα στο μονότονο περιβάλλον που έχει δημιουργήσει (Lewis & Kim 2009). Κατ' αυτόν τον τρόπο, η αυτοαναφορά στον αυτισμό δεν εκλείπει, αλλά έχει σαφώς μειονεκτούσα μορφή.

Συμπερασματικά, στον αυτισμό δεν είναι διαταραγμένη μόνο η σχέση του ατόμου με τους άλλους, αλλά και η σχέση με τον εαυτό του. Η απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στους αυτιστικούς αποτελεί κύριο εύρημα που υποδηλώνει αυτή τη διττή διαταραχή, ενώ τα κλινικά χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν (στερεοτυπίες, αισθητηριακές διαταραχές, αυτοτραυματισμοί και αυξημένος ουδός πόνου) υποστηρίζουν το παραπάνω εύρημα. Τελικά, η διαταραγμένη σχέση προς τους άλλους εκπορεύεται από ή καταλήγει σε διαταραγμένη σχέση με τον εαυτό (αμφίδρομη σχέση). Επεκτείνοντας το σκεπτικό, μήπως η αγάπη/συμπόνια προς τον εαυτό αντανακλά την αγάπη/συμπόνια προς τους άλλους και αντίστροφα;

Λοιπές έννοιες πολύπλοκων και δυναμικών συστημάτων στην αυτιστική διαταραχή

Δυναμικότητα & πλαστικότητα στην αυτιστική διαταραχή

Από την άλλη, ο αυτισμός αποτελεί παράδειγμα διαταραχής όπου τα όρια ανάμεσα στο αναπτυξιακό και εκφυλιστικό μοντέλο νοσολογικής διαταραχής γίνονται δυσδιάκριτα. Πράγματι, σημαντικό ποσοστό των αυτιστικών παιδιών παρουσιάζουν ήδη από τη γέννηση ή την πρώιμη βρεφική ηλικία κάποια χαρακτηριστικά, που υπαινίσσονται την εμφάνιση της διαταραχής ενώ η τελική διάγνωση γίνεται στην ηλικία των 18 έως 36 μηνών ζωής περίπου. Αυτό το γεγονός δείχνει πως έχουμε να κάνουμε με μία διαταραχή αναπτυξιακή, δηλαδή που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Όμως, ένα ποσοστό αυτιστικών παιδιών φαίνεται φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό μέχρι την ηλικία που τίθεται η διάγνωση, γεγονός που υποδηλώνει πως

ενδεχομένως πρόκειται για εκφυλιστική διαταραχή, η οποία μπορεί να άρχεται ακόμη από το ενδομήτριο ή το ενωρίς μεταγεννητικό περιβάλλον, αρχικά ως ευαισθησία και στη συνέχεια, με την επίδραση επιπρόσθετων ενδεχομένως περιβαλλοντικών παραγόντων, ως κλινική έκφραση. Αυτό δείχνει ότι ο αυτισμός μπορεί να κινείται και στους δύο πόλους της ανάπτυξης δηλαδή ανάμεσα στη γένεση και τον εκφυλισμό, που ενοποιημένα δημιουργούν το συνεχές της ανάπτυξης. Αποδεικνύεται έτσι η λεγόμενη πλαστικότητα του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος (του ίδιου του ανθρώπινου οργανισμού εν γένει) και η δυνατότητά του να αναδιαμορφώνεται διαρκώς, ως αποτέλεσμα της εξελικτικής προσαρμογής του είδους.

Η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι αποτέλεσμα της προσπάθειας του ανθρώπινου οργανισμού να προσαρμοστεί σε ένα περιβάλλον παρενοχλήσεων, να επιτύχει την ομοιόστασή του, μέσω ρυθμιστικών τροποποιήσεων στη λειτουργία του. Κάθε οργανισμός αντιδρά διαφορετικά σε κάθε συγκεκριμένο ερέθισμα, σύμφωνα με τη δική του οργανωσιακή κλειστότητα (Megremi 2014a). Έτσι προκύπτει το σύνολο των συμπτωμάτων της νόσου, ως ένα νέο σημείο ισορροπίας του οργανισμού, που ταξινομούνται στις 5 ομάδες της αυτιστικής διαταραχής (αυτισμός, διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, αποδιοργανωτική διαταραχή, σύνδρομο Asperger και σύνδρομο Rett). Κάθε μία από τις 5 αυτές ομάδες κλινικών εκφράσεων της αυτιστικής διαταραχής ουσιαστικά αποτελεί έναν ελκυστήρα, ο οποίος περιγράφει μία νέα κατάσταση αυξημένου περιορισμού, δηλαδή μείωση της ποικιλίας και της δυνατότητας του συστήματος να ενεργοποιήσει επιλεκτικά κάποιες καταστάσεις μέσα στο χώρο των καταστάσεων. Η μείωση της ποικιλίας αντιστοιχεί σε περιορισμό των βαθμών ελευθερίας ως προς τις επιλεκτικές ενεργοποιήσεις στο χώρο καταστάσεων ή αλλιώς μειωμένη δυνατότητα αντιρροπήσεων βλαβερών επιδράσεων. Περιπτώσεις αυτιστικών παιδιών με ασαφή ή συγκεχυμένη συμπτωματολογία δείχνει ότι ο οργανισμός βρίσκεται εντός του λεκανοπεδίου, αλλά εκτός ελκυστήρα, και εισέρχεται εντός του ελκυστήρα με τη σταθεροποίηση των ρυθμιστικών βρόχων.

Στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού οι κλινικές εκδηλώσεις αφορούν το πλέον πολύπλοκο σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού, το νευρικό και μάλιστα τις πλέον σύνθετες και πολύπλοκες λειτουργίες αυτού του συστήματος, που είναι η κοινωνικότητα, η επικοινωνία, η κινητικότητα και ο λόγος, κατά τέτοιο τρόπο ώστε το άτομο από τα πρώτα στάδια ανάπτυξής του να καθίσταται μη λειτουργικό και εξαρτημένο.

Επίσης, με βάση τη συσχέτιση αυτισμού και σχιζοφρένειας, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, γίνεται αντιληπτό ότι μικρή αλλαγή στις αρχικές συνθήκες (ενδομήτριο περιβάλλον;) μπορεί να οδηγήσει στην υπέρμετρη ανάπτυξη (αυτισμός) είτε στην ελλιπή ανάπτυξη (σχιζοφρένεια), υποδηλώνοντας τη χαοτική και απρόβλεπτη συμπεριφορά του συστήματος.

Δεδομένης της ιεραρχίας που διέπει τα πολύπλοκα συστήματα, όπως είναι ο ανθρώπινος οργανισμός, αυτό σημαίνει ότι η διαταραχή εκτείνεται σε ένα βαθύτερο και ανώτερο επίπεδο. Κατά συνέπεια το ερέθισμα που οδήγησε τελικά στη διαταραχή

ήταν ιδιαίτερα ισχυρό, ή επαναλαμβανόμενο, ώστε ξεπέρασε τον ουδό της αυτορρυθμιστικής ικανότητας των μηχανισμών ελέγχου και δεν μπόρεσε να αντισταθμιστεί από έναν βρόχο ελέγχου κατώτερου οργανωσιακού επιπέδου. Αυτό είχε ως συνέπεια ρυθμιστικοί βρόχοι ανώτερων οργανωσιακών επιπέδων, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη ρυθμιστική ικανότητα, να ενεργοποιηθούν, με αποτέλεσμα την εκδήλωση φαινομένων από την ψυχοδιανοητική σφαίρα του ατόμου. Τούτο το υψηλό τίμημα δίδεται ως αντάλλαγμα για την προσαρμογή και τη διατήρηση της αυτονομίας του συστήματος, δηλαδή στην προκείμενη περίπτωση για την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού, έστω και μη λειτουργικού σε διαδικασίες υψηλού επιπέδου. Αυτό σημαίνει ότι το περιβάλλον για το συγκεκριμένο οργανισμό είναι τόσο εχθρικό εκείνη τη χρονική στιγμή, ώστε η επιλογή να χάσει δεξιότητες στους νευραλγικούς τομείς της επικοινωνίας, της κοινωνικότητας, του λόγου και της κινητικότητας είναι η καλύτερη επιλεκτική ενεργοποίηση που έχει διαθέσιμη στο δεδομένο χρόνο ο συγκεκριμένος οργανισμός.

Είναι σημαντικό ότι το εχθρικό περιβάλλον στην περίπτωση της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού μπορεί να αφορά στο μεταγεννητικό περιβάλλον του παιδιού/νηπίου και στους παράγοντες στους οποίους αυτό εκτίθεται, αλλά μπορεί να αφορά και το ενδομήτριο περιβάλλον ή ακόμη νωρίτερα στον τρόπο ζωής και το επίπεδο υγείας των γονέων (Bale et al 2010).

Η παρουσία συμπτωμάτων όπως είναι οι σπασμοί και οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος που συχνά παρουσιάζουν τα αυτιστικά παιδιά (ανάλογα με την οργανωσιακή του κλειστότητα το καθένα θα παρουσιάσει το ένα ή το άλλο ή κανένα από τα δύο είδη συμπτωμάτων) μπορούν να εκληφθούν ως αποτέλεσμα της προσπάθειας του οργανισμού να βρει το νέο σημείο ισορροπίας του, καθώς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στα πολύπλοκα συστήματα κάθε αλλαγή σε ανώτερο ιεραρχικό επίπεδο, μέσω της κατερχόμενης σχέσης αιτίου-αιτιατού, οδηγεί σε αλλαγές στα κατώτερα επίπεδα. Αυτό σημαίνει ότι κατά την παραγωγή μιας νοσολογικής διεργασίας η αλλαγή διαπερνά το σύνολο του οργανισμού και δεν περιορίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο όργανο-κάτι τέτοιο είναι μία μηχανιστική, αναγωγιστική αντίληψη περί ασθένειας- αν και οι σημαντικότερες αλλαγές λαμβάνουν χώρα στις ανώτερες φλοιώδεις λειτουργίες που ήδη αναφέρθηκαν. Τα συμπτώματα αυτά αποτελούν έναν νέο ρυθμιστικό βρόχο και αναγκάζεται ο οργανισμός να τα αναπτύξει, ουσιαστικά επιβάλλονται από τα ανώτερα ιεραρχικά επίπεδα, ώστε να επιτευχθεί η κλειστότητα των διεργασιών, η παραγωγή νοήματος, δηλαδή, σε αυτά τα ανώτερα ιεραρχικά επίπεδα. Η απλή απαλοιφή αυτών των συμπτωμάτων (π.χ. έλεγχος των σπασμών μέσω αντιεπιληπτικής αγωγής, αποκατάσταση των επιπέδων σεροτονίνης στο αίμα μέσω φαρμάκων έναντι των σεροτονινεργικών υποδοχέων, κ.ά.) μέσω διάρρηξης των αυτορρυθμιστικών βρόχων που τα παράγουν σε καμία περίπτωση δεν είναι θεραπεία, εφόσον το σύστημα εξακολουθεί να παραμένει εντός του παθολογικού ελκυστήρα. Βεβαίως οι επαναλαμβανόμενοι επιληπτικοί σπασμοί πιθανότατα να είναι απαραίτητο να ελεγχθούν μέσω αντισπασμωδικής αγωγής, όμως σε καμία περίπτωση η απάλειψη του συμπτώματος δεν είναι θεραπεία, αλλά ανακουφιστική φροντίδα. Αυτό

εξάλλου γίνεται φανερό και από το ότι ακόμη και να εξαφανιστούν οι επιληπτικοί σπασμοί, η αυτιστική διαταραχή δεν εξαλείφεται και δεν αναστρέφεται.

Επίσης, όλες οι επιμέρους παθολογοφυσιολογικές συσχετίσεις που έχουν ανιχνευθεί στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (κυρίως όσον αφορά ανοσολογικές παραμέτρους, αυτοαντισώματα κ.λ.π, που έχουν ήδη αναφερθεί), δεν αποτελούν αιτία της νόσου, αλλά επιφαινόμενα και αναγωγιστικούς συσχετισμούς που απλώς παριστάνουν τις πιο συχνές διαδρομές που ακολουθεί ο οργανισμός για να καταλήξει στο νέο σημείο ισορροπίας, δια μέσω αλλαγής του τρόπου λειτουργίας του.

Το γεγονός ότι παιδιά αυτιστικά που υποστρέφουν και αναρρώνουν κατά κάποιο τρόπο εμφανίζουν κάποια υπολειμματικά συμπτώματα (διάσπαση προσοχής κ.ά.) υποδηλώνει ότι μία διαταραχή που λαμβάνει χώρα σε ανώτερα ιεραρχικά επίπεδα δεν αποκαθίσταται άμεσα, αλλά απαιτείται να διέλθει από ενδιάμεσα στρώματα ιεραρχίας συμπτωμάτων. Είναι αυτό που αναφέρεται στη θεωρία των 3 επιπέδων του ανθρώπινου όντος ότι μία βαθιά διανοητική διαταραχή κατά τη θεραπευτική της πορεία πρέπει να παρουσιάσει υποβιβασμό των σοβαρών συμπτωμάτων σε απλούστερα, λιγότερο σοβαρά και λιγότερο επιβαρυντικά για τη λειτουργία του επιπέδου. Τέτοια στην προκείμενη περίπτωση είναι η διάσπαση προσοχής ή υπερκινητικότητα που παρουσιάζουν αυτά τα παιδιά κατά την πορεία της ανάρρωσής τους. Αυτά τα υπολειμματικά συμπτώματα μπορούν να αποκατασταθούν αν ο οργανισμός είναι αρκετά ισχυρός ώστε να τα εξαλείψει και η επίδραση του βλαπτικού ερεθίσματος δεν είναι τόσο σοβαρή.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι όροι όπως: πολυπλοκότητα, δυναμικότητα, ετερογένεια, ολιστικότητα, μη γραμμικότητα, μη προβλεψιμότητα, πλαστικότητα, περιβάλλον, χρόνος, ποικιλία, προσαρμογή, αναδιαμόρφωση, είναι απαραίτητοι για τη μελέτη της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού. Οι όροι αυτοί όμως είναι όροι της θεωρίας των πολύπλοκων και δυναμικών συστημάτων. Αυτό σημαίνει ότι ο αυτισμός ως διαταραχή σήμερα δεν μπορεί παρά να μελετηθεί με όρους συστημικής θεώρησης και ολιστικότητας, γιατί μόνο έτσι ενσωματώνονται η πληθώρα των παραμέτρων που επηρεάζουν την εκδήλωσή του (Gottesman & Hanson 2005).

Η θεωρία της πολυπλοκότητας και του χάους έχει χρησιμοποιηθεί σήμερα για τη μελέτη των ΗΕΓ παιδιών με αυτιστική διαταραχή (μέσω fractal analysis) με σκοπό να βρεθεί κάποιο εργαστηριακό εύρημα που θα οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση και άρα στην έγκαιρη παρέμβαση, έχοντας και το πλεονέκτημα ότι θα πρόκειται για ένα αντικειμενικό διαγνωστικό εργαλείο, και όχι υποκειμενικό όπως είναι τα βασικά ερωτηματολόγια, τα συχνότερα σήμερα διαγνωστικά εργαλεία για τον αυτισμό, που βασίζονται στις πληροφορίες των γονέων. Συγκεκριμένα, αλλαγές στη δομή διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου ή περιοχές με ελλειμματικότητα στη λειτουργική διασύνδεση διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών μπορούν να οδηγήσουν σε ορατές αλλαγές στα εγκεφαλικά δυναμικά. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αποκαλυφθούν μέσω μη γραμμικών χαρακτηριστικών στα εγκεφαλικά σήματα στο ΗΕΓ (Ahmadlou et al 2010).

Προσαρμοστικότητα στην αυτιστική διαταραχή: είναι ο αυτισμός απάντηση προσαρμογής σε ένα αντίξοο περιβάλλον;

Πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι οι διάφορες νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων μορφών νοητικής υστέρησης (και συνδρόμων αυτής, όπως το σύνδρομο Down) και της σχιζοφρένειας, αποτελούν απάντηση προσαρμογής του οργανισμού σε ένα αντίξοο περιβάλλον, σύμφωνα με τη θεωρία του «στερητικού φαινότυπου» (thrifty phenotype hypothesis) (Reser 2006a; Reser 2006b; Reser 2007). Ειδικότερα, δυσμενή συμβάντα κατά την προγεννητική περίοδο είναι δυνατό να προκαλέσουν διαφορετική έκφραση γονιδίων και να καταλήξουν σε ένα φαινότυπο ο οποίος παρουσιάζει υψηλότερη μεταβολική προσαρμοστικότητα στο στερητικό περιβάλλον, με σκοπό τη διατήρηση των ομοιοστατικών μηχανισμών και την εξασφάλιση της επιβίωσης (Wells 2003; Hales & Barker 2001; Brune 2004). Έτσι, οι διάφορες μορφές νοητικής υστέρησης που απαντούν σε ποικίλες νευρολογικές παθήσεις και σύνδρομα εξασφαλίζουν μεταβολική οικονομία και οικολογική στρατηγική, καθώς μειώνουν το μεταβολισμό του εγκεφάλου και την κατανάλωση ενέργειας στον ιππόκαμπο και τον εγκεφαλικό φλοιό, στις δύο δηλαδή βασικές δομές που είναι γνωστό ότι εμφανίζουν πλαστικότητα στη διάρκεια των αναπτυξιακών σταδίων του οργανισμού. Τέτοια δυσμενή ή αντίξοα συμβάντα κατά την προγεννητική περίοδο είναι η μειονεκτική διατροφή της μητέρας, το χαμηλό βάρος γέννησης, οι πολύδυμες κύσεις, το μικρό διάστημα μεταξύ των κύσεων, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας και το μητρικό stress.

Ειδικότερα, η μεγάλη ηλικία της μητέρας σχετίζεται με την υστέρηση των γνωστικών λειτουργιών του παιδιού της ως εξής: μία μεγαλύτερη σε ηλικία μητέρα είναι περισσότερο πιθανό, βάσει του νόμου του πιθανοτήτων, να αποβιώσει συντομότερα και κατά συνέπεια είναι πιθανότερο να μην προλάβει να μεγαλώσει το παιδί της και έτσι να το καταστήσει μεταβολικά επαρκές και ανεξάρτητο. Έτσι προσαρμοστικοί μηχανισμοί λαμβάνουν χώρα στο μικρό παιδί από την εμβρυϊκή ακόμη ζωή και οδηγούν στην έκφραση γονιδίων που οδηγούν στις μειωμένες θερμιδικές απαιτήσεις και γενικότερα στην πτώση του βασικού μεταβολισμού του οργανισμού (και ό,τι αυτό συνεπάγεται, όπως μείωση του αριθμού των εγκεφαλικών νευρώνων ειδικά στην περιοχή του ιπποκάμπου και την υπέρ του ραβδώτου σώματος και κατά συνέπεια μικροκεφαλία, υποτονία), ώστε ο απόγονος να μπορεί να επιβιώνει χρησιμοποιώντας τακτικές που δεν είναι υψηλού μεταβολικού κόστους.

Επιπλέον, η συνύπαρξη με αυτές τις νευρολογικές διαταραχές και άλλων καταστάσεων, όπως η τάση για παχυσαρκία (Burkart et al 1985), οι μειωμένες αναβολικές ορμόνες, η υποτονία, η διέγερση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και οι μειωμένες ορμόνες του θυρεοειδούς σχετίζονται με την εξοικονόμηση ενέργειας και το «στερητικό φαινότυπο», εμπλέκοντας ακόμη περισσότερο την παθογένεση των νευρολογικών αυτών διαταραχών με μια ευρύτερη οικολογική στρατηγική.

Είναι αλήθεια ωστόσο ότι αν βρεθούν αυτά τα άτομα σε περιβάλλον αφθονίας θα αντιμετωπίσουν τις αρνητικές συνέπειες, για αυτό και συχνά παρουσιάζουν

σακχαρώδη διαβήτη, καρδιοπάθειες και παχυσαρκία. Δηλαδή, τα ίδια γονίδια που προστατεύουν τα άτομα αυτά από την κακουχία, είναι τα ίδια που τα καθιστούν ευαίσθητα σε σακχαρώδη διαβήτη/καρδιοπάθεια/παχυσαρκία σε περιβάλλον με άφθονη τροφή, όπως οι σύγχρονες δυτικές κοινωνίες. Έτσι εξηγείται η τάση για παχυσαρκία, καρδιοπάθεια, υποθυρεοειδισμό που παρουσιάζουν τα άτομα με σύνδρομο Down και για σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο οι πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

Δύο κύρια χαρακτηριστικά που υπαινίσσονται την ανάγκη θεώρησης της αυτιστικής διαταραχής ως εξελικτικού-προσαρμοστικού μηχανισμού είναι το γεγονός ότι παρατηρείται ολοένα αυξανόμενη επίπτωση (παρά το πιθανό υψηλό μεταβολικό κόστος που μπορεί να προκύπτει από την όλη αναβολική διεργασία που συμβαίνει στην αυτιστική διαταραχή, όπως ήδη έχει αναφερθεί, τουλάχιστον στην αρχική φάση) καθώς και η μειωμένη δυνατότητα των ατόμων αυτών να κάνουν οικογένεια και επομένως να αποκτήσουν παιδιά. Δηλαδή, τα υπεύθυνα γονίδια και οι πιθανοί μηχανισμοί διατηρούνται εντός της ανθρώπινης γενετικής δεξαμενής, παρά το γεγονός ότι συνήθως τα αυτιστικά άτομα δεν αφήνουν απογόνους. Αυτή η διατήρηση των υπευθύνων γονιδίων-μηχανισμών δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην επίδραση ενός περιβαλλοντικού-εξωγενούς παράγοντα, αλλά σύμφωνα με τους όρους της εξελικτικής βιολογίας και της θεωρίας του χάους πρέπει να εξυπηρετεί κάποιο σκοπό και να παρέχει ένα αντισταθμιστικό όφελος (Golbin & Umantsev 2006).

Αν ισχύει και στην περίπτωση του αυτισμού (δεδομένου ότι όπως έχει ήδη αναφερθεί η αυτιστική διαταραχή και η σχιζοφρένεια μοιράζονται αρκετά κοινά χαρακτηριστικά ως νοσολογικές οντότητες) η υπόθεση του «στερητικού φαινοτύπου» (thrifty phenotype hypothesis), δηλαδή ότι κάποιο στερητικό ερέθισμα λαμβάνει χώρα κατά την ενδομήτρια ζωή, τότε το αυξημένο μέγεθος του εγκεφάλου που παρατηρείται τα πρώτα χρόνια ζωής στα αυτιστικά παιδιά μπορεί να αντιστοιχεί στη συνεπακόλουθη αντιρροπιστική αύξηση που καταβάλλει ο οργανισμός προκειμένου να κερδίσει το χαμένο έδαφος (catch-up growth) (Metcalf & Nonaghan 2001). Δηλαδή, καθώς ο αναπτυσσόμενος οργανισμός έχει βιώσει την εμπειρία του ελλείμματος, μπορεί συνεπακόλουθα να παρουσιάσει επιταχυνόμενη αύξηση, καθώς οι συνθήκες βελτιώνονται, με σκοπό την αντιστάθμιση της αρχικής έλλειψης. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως αν και η αντισταθμιστική αύξηση μπορεί να επιφέρει γρήγορα οφέλη, σχετίζεται επίσης με κόστος ευρείας ποικιλίας που μπορεί να φανεί αργότερα ή και στην ενήλικη ζωή. (πρβ. το catch-up growth των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης, που σχετίζεται όμως με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στην ενήλικη ζωή) (Hales & Barker 1992).

Στην περίπτωση του αυτισμού το εξελικτικό/βιολογικό κόστος είναι αρκετά υψηλό. Η προσβολή αφορά το νευρικό σύστημα και μάλιστα την ανώτερη δομή αυτού, δηλαδή τον εγκέφαλο, (όπου σχετίζεται με τα παρατηρούμενα ελλείμματα στις ανώτερες λειτουργίες της κοινωνικότητας και της επικοινωνίας του ατόμου), αλλά και το γαστρεντερικό σύστημα, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Ο εγκέφαλος όμως και το γαστρεντερικό σύστημα είναι τα πλέον ενεργοβόρα συστήματα από άποψη εξελικτικής

βιολογίας (Aiello & Wheeler 1995). Με όρους των πολύπλοκων συστημάτων η αύξηση του μεγέθους του εγκεφάλου στον αυτισμό μπορεί να σχετίζεται με απώλεια των ρυθμιστικών μηχανισμών ελέγχου. Ειδικότερα, η διαρκής αύξηση του εγκεφάλου των αυτιστικών και η έλλειψη του «κλαδέματος» (pruning) των νευρωνικών δικτύων μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνεχούς δράσης κύκλων θετικής ανατροφοδότησης, που όμως, όπως έχει αναφερθεί, οδηγούν σε εκθετική ανάπτυξη του συστήματος και/ή βαθμιαία εξασθένησή του, δηλαδή στην καταστροφή του συστήματος, που εκδηλώνεται με τη φαινοτυπική έκφραση των αυτιστικών χαρακτηριστικών.

Οι περισσότερες επικρατούσες παθολογικές καταστάσεις φαίνεται να αποτελούν προσαρμοστικούς μηχανισμούς. Αυτοί οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί αναπαριστούν προσπάθειες για εξοικονόμηση μεταβολικής ενέργειας (βιοενεργητική οικονομία). Το αυτιστικό άτομο που δεν «ξοδεύει» ενέργεια για να αλληλεπιδράσει με τους άλλους ούτε για την εκμάθηση δικών του νέων τρόπων αντίδρασης προς το περιβάλλον μπορεί να αναπαριστά ένα πρότυπο βιοενεργητικής οικονομίας στο μέγιστο βαθμό με σκοπό την επιβίωσή του ως σύστημα- η ρήση είναι: 'spent less, live longer' (Zafon 2006).

Συσχέτιση του αυτισμού με νόσους αυξημένης επίπτωσης

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι ο αυτισμός παρουσιάζει πολλές ομοιότητες και συγκρίσιμες αλληλοσυσχετίσεις (επιδημιολογικές, μορφομετρικές, μοριακές, γενετικές, κ.ά.) με άλλα νοσήματα, του νευρικού ή όχι συστήματος, αυξημένης επίπτωσης στις σύγχρονες κοινωνίες, όπως είναι το άσθμα και η σχιζοφρένεια.

Αυτό δε σημαίνει ότι ο αυτισμός και το άσθμα ή η σχιζοφρένεια έχουν απευθείας αιτιολογική σύνδεση, αλλά ότι η σύγχρονη νοσολογία διέπεται από πολυπλοκότητα, όπου άτομα με την ίδια διαταραχή μπορεί να έχουν διαφορετική συστάδα συμπτωμάτων και, ομοίως, άτομα με την ίδια ομάδα συμπτωμάτων μπορεί να πάσχουν από διαφορετικές νόσους.

Αυτισμός, άσθμα και υπόθεση υγιεινής

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στον αυτισμό σημαντικό ρόλο κατέχει η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress όπως και η συνιστώσα της αυτοανοσίας. Η σύγχρονη νοσολογία εξάλλου περιλαμβάνει πολλές διαταραχές στην αιτιοπαθογένεια των οποίων εμπλέκονται αυτοί οι δύο προαναφερόμενοι παράγοντες, όπως η αναπαραγωγή, η γήρανση, η ανάπτυξη όγκων, η υποστροφή-απόρριψη όγκων από τον οργανισμό, το άσθμα, μεταβολικές, νευρολογικές, ψυχιατρικές και καρδιαγγειακές νόσοι.

Δεδομένου ότι και ο αυτισμός και το άσθμα αφορούν διαταραχές με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στον παιδικό πληθυσμό τις τελευταίες δεκαετίες, σκόπιμο θα ήταν να συγκριθούν τα δύο νοσολογικά μοντέλα, με σκοπό την ανεύρεση κοινών παθογενετικών μηχανισμών που ενδεχομένως θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην καλύτερη ανίχνευση και αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών (Becker 2007).

Και το άσθμα και ο αυτισμός αποτελούν διαταραχές με άγνωστη αιτιολογία (αν και πολλοί ανοσολογικοί, γενετικοί και άλλοι παράγοντες έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένειά τους), παρουσιάζουν εξαιρετικά μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια, δεν υπάρχει θεραπεία ή η οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση εφαρμόζεται δεν επηρεάζει απόλυτα τη φυσική πορεία-εξέλιξη της διαταραχής και μοιράζονται πολλές ομοιότητες σε ποικίλες επιδημιολογικές και άλλες παραμέτρους.

Ειδικότερα, και στο άσθμα και στον αυτισμό η εμφάνιση της διαταραχής λαμβάνει χώρα νωρίς στην παιδική ηλικία: 2 έως 4 ετών για τα παιδιά με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού και 3 έως 6 ετών για το συριγμό και το άσθμα. Επιπρόσθετα, και στον αυτισμό και στο άσθμα παρατηρείται υπεροχή των αρρένων έναντι των θηλέων προσβεβλημένων ατόμων. Αυτή η υπεροχή φύλου προσδιορίζεται περίπου 4 αγόρια προς 1 κορίτσι στην αυτιστική διαταραχή και περίπου 2 αγόρια προς 1 κορίτσι στο άσθμα (Osman et al 2007). Είναι γνωστό ότι στις περισσότερες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος, των ενηλίκων παρατηρείται μία υπεροχή των ενηλίκων γυναικών σε σχέση με τους άνδρες. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι πριν την εφηβεία αυτή η υπεροχή κλίνει προς τα αγόρια παρά προς τα κορίτσια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι πριν την εφηβεία εμφανίζονται και άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως είναι η πολλαπλή σκλήρυνση, το σακχαρώδες διαβήτη τύπου I και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα.

Και στον αυτισμό και στο άσθμα τα πρωτότοκα παιδιά φέρουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής παρά οι επόμενες γεννήσεις. Πράγματι, πολλές μελέτες που έχουν λάβει χώρα στην Ιταλία, την Κρήτη, τη Σκωτία, τη Δανία και την Ολλανδία έχουν δείξει ότι άτομα που δεν είχαν αδέρφια στην οικογένειά τους είχαν υψηλότερο βαθμό ατοπίας, εκζέματος, άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας και επίπεδα IgE στον ορό του αίματος. Αυτό έχει αποδοθεί, σύμφωνα με την υπόθεση υγιεινής, στην προστατευτική επίδραση που έχει η αυξημένη μετάδοση παιδικών λοιμώξεων σε μία οικογένεια με μεγάλο αριθμό μελών. Ομοίως, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτιστικής διαταραχής έχει φανεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις σχετίζεται με τη σειρά γέννησης, όπως στο άσθμα και την ατοπική νόσο γενικότερα, με τον κίνδυνο να μειώνεται όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μελών στην οικογένεια, σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, στη Δυτική Αυστραλία και την Αγγλία.

Επίσης, αυξημένη περίμετρος κεφαλής στο νεογνό έχει παρατηρηθεί τόσο στην αυτιστική διαταραχή όσο και στο άσθμα. Ειδικότερα, αυξημένη περίμετρος κεφαλής σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης IgE στον ορό του αίματος και αλλεργική ρινίτιδα. Από την άλλη, η αυξημένη περίμετρος κεφαλής ή μακροκεφαλία είναι ένα σημαντικό εύρημα στον αυτισμό, ιδίως στις ηλικίες 2 έως 5 ετών, ενώ το μέγεθος της κεφαλής επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια περίπου κατά την εφηβική ηλικία. Η βιολογική βάση για αυτήν την αύξηση δεν είναι ξεκάθαρη, αν και γενετικοί, λοιμώδεις και φλεγμονώδεις μηχανισμοί έχει ενοχοποιηθεί.

Η επίπτωση τόσο του άσθματος όσο και της αυτιστικής διαταραχής έχει παρουσιάσει σημαντική αύξηση στο γενικό πληθυσμό τις τελευταίες 3 δεκαετίες. Πολλαπλές μελέτες επιβεβαιώνουν αυτή τη διαπίστωση και όλοι μιλούν για «επιδημική έξαρση» αυτών των δύο διαταραχών. Βέβαια αυτή την αύξηση ορισμένοι τη θεωρούν πλασματική, ως ένα βαθμό, και την αποδίδουν στην καλύτερη και πιο συστηματική διαγνωστική ταξινόμηση όσο και στο αυξημένο επίπεδο εγρήγορσης ασθενών και των οικογενειών τους αλλά και των ιατρών με αποτέλεσμα την έγκαιρη ανίχνευσή τους. Όμως είναι αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι η σημαντική αύξηση στην επίπτωση μιας διαταραχής στη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, σύμφωνα με τη γλώσσα της εξελικτικής βιολογίας, σημαίνει ότι δεν είναι δυνατό να είναι υπεύθυνοι αποκλειστικά και μόνο γενετικοί παράγοντες. Από την άλλη, η παράλληλη αύξηση της επίπτωσης και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών στην ίδια χρονική περίοδο, συμπεριλαμβανομένου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, καθιστούν την αύξηση της επίπτωσης τόσο του άσθματος όσο και της αυτιστικής διαταραχής αληθή και όχι πλασματική, όπως και ότι σίγουρα περιβαλλοντικοί παράγοντες ενέχονται στην εκδήλωση αυτών των φαινομένων.

Η επίπτωση τόσο του άσθματος όσο και της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού φαίνεται να παρουσιάζουν διαφορά στη γεωγραφική τους κατανομή. Έχει βρεθεί ότι το άσθμα και οι αλλεργίες εμφανίζονται σε υψηλότερο βαθμό στις αστικές σε σχέση με τις αγροτικές περιοχές. Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτή τη διαφορά δεν είναι απολύτως ξεκάθαροι, αν και πολλοί αποδίδουν αυτό το φαινόμενο στη μικρότερη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες που παρατηρείται στα αστικά περιβάλλοντα, σύμφωνα και με την υπόθεση υγιεινής (βλέπε παρακάτω). Από την άλλη, η γεωγραφική κατανομή του αυτισμού είναι λιγότερο ξεκάθαρη, αν και σε αυτήν την περίπτωση φαίνεται να υπερέχουν οι αστικές περιοχές σε σχέση με τις αγροτικές. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες που έχουν λάβει χώρα σε διάφορες χώρες, όπως η Δανία, οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (μάάλιστα σε μία από αυτές ενοχοποιήθηκε η έκθεση στον υδράργυρο του περιβάλλοντος στις αστικές περιοχές), η Αγγλία και η Ιαπωνία. Ενδιαφέρον είναι ότι σε μελέτες όπου μελετούσαν ποικίλους παράγοντες κινδύνου για τον αυτισμό, ο υψηλός βαθμός αστικοποίησης ανευρέθηκε ως μείζων παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση αυτιστικής διαταραχής. Από την άλλη, ενδιαφέρον παρουσιάζει μία μελέτη από την περιοχή Inuit στο βόρειο Καναδά, όπου ο πληθυσμός είναι αγροτικός, ζουν συγχρωτισμένα, έχουν υψηλά επίπεδα υδραργύρου και άλλων βαρέων μετάλλων στο περιβάλλον τους, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού πριν από την ηλικία των 2 ετών και υψηλά επίπεδα παιδικού καπνίσματος. Ωστόσο, καμία περίπτωση αυτισμού δεν έχει αναφερθεί τα 15 τελευταία χρόνια στην περιοχή, ενώ και το άσθμα και οι ατοπικές νόσοι είναι σπάνια στα παιδιά εκεί.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες όπου φαίνεται η συσχέτιση του άσθματος, του αυτισμού και των αυτοάνοσων διαταραχών γενικότερα με συγκεκριμένα γονίδια. Βέβαια όλες οι χρωμοσωμικές περιοχές και τα γονίδια ή οι γενετικοί πολυμορφισμοί που έχουν βρεθεί, δεν είναι ειδικές για τη μία ή την άλλη διαταραχή. Τα περισσότερα

γονίδια, αν όχι όλα, του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν ποικίλες επιδράσεις σε διαφορετικά κύτταρα και ιστούς σε διαφορετικές στιγμές της ανάπτυξης κάτω από την επίδραση ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων που δρουν ως τροποποιητές. Αυτό σημαίνει ότι όλες οι νόσοι μοιράζονται από κοινού τα ίδια γονίδια και όταν συγκεκριμένα ρυθμιστικά γονίδια ανευρίσκονται σε συνδυασμό με αλληλία υπεύθυνα για διαφορετικές νόσους, τότε εκδηλώνεται η μία ή άλλη νόσος (Becker 2004).

Ειδικότερα, το γονίδιο για το β2-αδρενεργικό υποδοχέα κωδικοποιεί ένα μέλος της οικογένειας των υποδοχέων της G πρωτεΐνης και εκφράζεται στα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, των μαστοκυττάρων και των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών. Η ενεργοποίηση του ADRB2 λαμβάνει χώρα μέσω αυξημένων επιπέδων ενδοκυττάρου cAMP. Πολυμορφισμοί στο ADRB2, συμπεριλαμβανομένου του Glu27 αλληλίου, έχουν μελετηθεί σε πολλές νόσους, όπως την υπέρταση, την ατοπική δερματίτιδα, τη νόσο Graves, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την παχυσαρκία και ιδίως το άσθμα. Ο ADRB2 είναι μείζονος ενδιαφέροντος στο άσθμα, καθώς εμπλέκεται στην πνευμονική λειτουργία αλλά και στην ανταπόκριση στους β2-αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι ADRB2 πολυμορφισμοί δεν επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης του άσθματος, αλλά επηρεάζουν την επιμονή και ανθεκτικότητα των ασθματικών συμπτωμάτων. Είναι ενδιαφέρον όμως το γεγονός ότι το Glu27 αλληλίο του ADRPB2 έχει πρόσφατα συσχετιστεί με την αυτιστική διαταραχή σε δίδυμα παιδιά.

Επίσης, το ομόλογο της φωσφατάσης και τενσίνης (PTEN) έχει βρεθεί ότι αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα σε πολλές διαδικασίες, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός των λεμφοκυττάρων, η ρύθμιση της αυτοανοσίας, η κυτταρική ανάπτυξη, επιβίωση και διαφοροποίηση και η ανάπτυξη όγκων της γαστρεντερικής οδού. Επίσης, εμπλέκεται στο βρογχικό άσθμα και την αλλεργική φλεγμονή. Από την άλλη, είναι ενδιαφέρον ότι σχετίζεται με τη μακροκεφαλία αλλά και με υπο-ομάδα αυτιστικών παιδιών που παρουσιάζουν μακροκεφαλία. Σε μελέτη αναφέρεται ασθενής με PTEN μετάλλαξη που είχε μακροκεφαλία, αυτιστικά χαρακτηριστικά και οζώδης λεμφοκυτταρική υπερπλασία του βλεννογόνου του λεπτού και του παχέος εντέρου. Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα ποντικών έχει φανεί ειδικές ελλείψεις στην PTEN σε επιλεγμένα νευρικά κύτταρα οδηγούν σε μακροκεφαλία και αλλαγές στην κοινωνική συμπεριφορά των πειραματοζώων που υπαινίσσονται αυτιστική συμπεριφορά.

Τέλος, πολλές χρωμοσωμικές περιοχές του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν βρεθεί να συσχετίζονται τόσο με τον αυτισμό όσο και με αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου και του άσθματος. Για παράδειγμα στη χρωμοσωμική περιοχή 17q25.3 ο πολυμορφικός δείκτης D17S784 έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με την ψωρίαση, τη νόσο του Crohn, το σύνδρομο Tourette και τον αυτισμό.

Όλες οι παραπάνω αντιστοιχίες που αναφέρθηκαν ανάμεσα στο άσθμα και την αυτιστική διαταραχή μέσω του εντοπισμού ομοιοτήτων επιδημιολογικών, μορφομετρικών, μοριακών και γενετικών, σκοπό δεν έχουν να συνδέσουν απευθείας

αυτές τις δύο διαταραχές, αλλά να ενισχύσουν την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του αυτισμού και των αυτοάνοσων και φλεγμονωδών διαταραχών. Επίσης, αυτές οι αντιστοιχίες μπορεί να δώσουν μία εξήγηση στην επιδημική έξαρση του φαινομένου του αυτισμού τις τελευταίες δεκαετίες χρησιμοποιώντας το πλαίσιο της υπόθεσης της υγιεινής, που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα του άσθματος στις σύγχρονες κοινωνίες.

Η υπόθεση της υγιεινής (Hygiene hypothesis), την οποία διατύπωσε το 1989 ο David Strachan στην Αγγλία, είναι μία ευρέως αποδεκτή θεωρία στην αιτιολογία του άσθματος και των νόσων της ατοπίας γενικότερα (Strachan 1989). Ο David Strachan σε μια επιδημιολογική μελέτη διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός της εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας (hay fever) στις ηλικίες 11 έως 23 ετών συσχετίζεται αντίστροφα με τον αριθμό των παιδιών (αδέρφια) που αποτελούν την οικογένεια (όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των παιδιών τόσο μικρότερος είναι ο επιπολασμός της νόσου). Στη συγκεκριμένη μελέτη ο συγγραφέας-ερευνητής αναφέρει χαρακτηριστικά ότι οι λοιμώξεις στη μικρή παιδική ηλικία που μεταδίδονται λόγω των μη επαρκών συνθηκών υγιεινής από την επαφή με τα μεγαλύτερα αδέρφια ή δια μέσου της μητέρας που μολύνεται από τα μεγαλύτερα παιδιά, μπορεί να ασκούν προστατευτική δράση στην ανάπτυξη εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας. Έτσι σύμφωνα με την υπόθεση υγιεινής η απουσία ή ελαττωμένη έκθεση σε διάφορους λοιμογόνους παράγοντες (ιούς, μικρόβια κ.λ.π), λόγω της σύγχρονης αστικοποίησης, της σύγχρονης βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής, του μικρού μεγέθους της οικογένειας και των πολλαπλών εμβολιασμών, ενεργοποιεί το ανοσολογικό σύστημα (ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της βρεφικής και πρώιμης παιδικής ηλικίας) και ευοδώνει την ανάπτυξη ατοπικής ευαισθητοποίησης σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος και την εκδήλωση αλλεργικών νοσημάτων (Bloomfield et al 2006). Το ανοσολογικό υπόβαθρο της υπόθεσης υγιεινής είναι ότι το υψηλό επίπεδο υγιεινής και η χαμηλού βαθμού έκθεση σε διάφορους λοιμογόνους παράγοντες ευνοεί την επικράτηση του φαινοτύπου των T βοηθητικών τύπου 2 κυττάρων (Th2), που χαρακτηρίζει τα αλλεργικά νοσήματα, εις βάρος του Th1 φαινοτύπου (ανταγωνιστικού του Th2). Έτσι η επαφή του μικρού παιδιού με υψηλό φορτίο λοιμογόνων παραγόντων (ιοί, μικρόβια κ.λ.π) λόγω ανεπαρκών συνθηκών υγιεινής προκαλεί μια χρόνια και επίμονη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και ευνοεί την παραγωγή Th1 κυτταροκινών, όπως είναι οι ιντερλευκίνες IL-12, IL-18 και IL-10, οι ιντερφερόνες IFN-α και IFN-γ, με αποτέλεσμα την πρόληψη ή ελάττωση της ανάπτυξης Th2 απάντησης σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Αντίθετα το χαμηλό φορτίο λοιμογόνων παραγόντων, λόγω του υψηλού επιπέδου υγιεινής που έχει επικρατήσει στις σύγχρονες βιομηχανοποιημένες «Δυτικού» τύπου κοινωνίες (κατανάλωση ημιαποστειρωμένων τροφών και ύδατος, ελαττωμένη έκθεση σε φυσικές λοιμώξεις λόγω των εμβολιασμών και της αντιμικροβιακής αγωγής, αστικοποίηση και ελαττωμένη επαφή με ζώα που υπάρχουν σε αγροκτήματα), προκαλεί μια ανεπαρκή ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και χαμηλή παραγωγή Th1 ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών, γεγονός που ευνοεί την ενισχυμένη Th2 απάντηση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος.

Σύμφωνα με την υπόθεση υγιεινής αυτή η αλλαγή της βρεφικής-παιδικής ανοσολογικής απόκρισης μπορεί να εκτρέψει το ανοσοποιητικό σύστημα όχι προς την αλλεργική ευαισθητοποίηση και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα μόνο αλλά και προς τη φλεγμονώδη απόκριση μέσω των κυτταροκινών που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργικότητα του εγκεφάλου, οδηγώντας στην εκδήλωση της αυτιστικής διαταραχής. Είναι γνωστό, εξάλλου, ότι οι κυτταροκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, όπως επίσης και στην οποιαδήποτε προσβολή του κατά την πρώιμη φάση ανάπτυξής του.

Ο αυτισμός και το άσθμα μπορεί να πει κανείς ότι συνδέονται και μέσω μίας ακόμη κοινής οδού. Η χρήση της παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνης) κατά την προχωρημένη κύηση ή/και κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής έχει συσχετισθεί τόσο με εμφάνιση άσθματος/αλλεργικών διαταραχών όσο και με την εμφάνιση αυτιστικής διαταραχής αργότερα, πιθανώς μέσω ανοσολογικών οδών ή δευτεροπαθών επιδράσεων, όπως οι μεταβολές στη σεροτονίνη, τη γλουταθειόνη ή τη σουλφουρίωση (Becker & Schultz 2010).

Όπως φάνηκε παραπάνω, ο αυτισμός και το άσθμα είναι δύο πολύπλοκες νόσοι, που διατρέχουν όλον τον οργανισμό, καθώς ο αυτισμός παρουσιάζει εξω-νευρικές εκδηλώσεις και το άσθμα συνιστά μία συστηματική φλεγμονή (Voelkel et al 2009; Tordera 2010). Επιπλέον, το άσθμα, θα έλεγε κανείς, είναι μία νόσος των αεραγωγών που «διατιτραίνει» το νευρικό σύστημα: τα ασθματικά συμπτώματα (βήχας, εκκρίσεις, βρογχόσπασμος, δύσπνοια) σήμερα θεωρούνται δευτερογενή φαινόμενα οφειλόμενα στην ενεργοποίηση του νευρικού συστήματος και ειδικότερα θεωρούνται απότοκα της από τα αλλεργιογόνα προκαλούμενης νευροτροποποίησης. Η φλεγμονή των αεραγωγών που παρατηρείται στο άσθμα σχετίζεται με το αυτόνομο και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Weigand & Undem 2012). Από την άλλη, το άσθμα σχετίζεται με μαθησιακές δυσκολίες, συμπεριφορικά προβλήματα και ΔΕΠΥ (Chen et al 2017), που είναι ανεξάρτητα από τη χορήγηση των αντι-ασθματικών φαρμάκων (εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, αναστολείς των λευκοτριενίων). Η σχέση μεταξύ του άσθματος και της λειτουργίας του νευρικού συστήματος υποδηλώνει πως το άσθμα, όπως και ο αυτισμός, είναι μία διεισδυτική νόσος που διαπερνά διαφορετικά συστήματα του οργανισμού, όπου τα συμπτώματα των αεραγωγών αποτελούν την κορυφή μόνο του παγόβουνου. Αυτή είναι εξάλλου η πολυπλοκότητα: άτομα με την ίδια διαταραχή μπορεί να έχουν διαφορετική συστάδα συμπτωμάτων και ομοίως, άτομα με την ίδια ομάδα συμπτωμάτων μπορεί να πάσχουν από διαφορετικές νόσους.

Αυτισμός και σχιζοφρένεια

Ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια θεωρούνται διαταραχές που χαρακτηρίζονται από υψηλή ετερογένεια και εκτείνονται στα δύο άκρα του νοσολογικού φάσματος, ενώ το φυσιολογικό ανευρίσκεται κάπου στη μέση (Cheung et al 2010). Η σύγκριση αυτών των δύο ομάδων διαταραχών της κοινωνικής γνωστικότητας δείχνει ότι η διαταραχή πιθανώς είναι ενοποιημένη, απλώς η υπερβολική ή η ελλειμματική ανάπτυξη οδηγεί στη φαινοτυπική έκφραση του παθολογικού κάθε φορά (αυτισμός ή σχιζοφρένεια) (Crespi & Badcock 2008).

Πράγματι, πολύ συχνά μεγάλη ομάδα των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών του αυτισμού εμφανίζονται να είναι διαμετρικά εντελώς αντίθετη με εκείνα της σχιζοφρένειας. Συγκεκριμένα, η κοινωνική γνωστικότητα χαρακτηρίζεται από ελλειμματική ανάπτυξη στον αυτισμό και από υπέρμετρη ανάπτυξη (πρβ. τις παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις που χαρακτηρίζουν τη σχιζοφρένεια) στις ψυχωσικές διαταραχές και ειδικότερα στη σχιζοφρένεια.

Επίσης, το μέγεθος του εγκεφάλου είναι ελαττωμένο στη σχιζοφρένεια ήδη από τη γέννηση, λόγω της μειωμένης λευκής ουσίας και του ελαττωμένου πάχους του εγκεφαλικού φλοιού. Παρόμοια ελαττωμένο είναι το βάρος γέννησης των ατόμων (αντανακλά ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και συνθήκες υποξίας) που αργότερα θα εμφανίσουν σχιζοφρένεια, όπως αργή είναι και η ωρίμανση του εγκεφάλου τους και η αύξηση/ανάπτυξή τους κατά τους πρώτους μήνες ζωής. Αυτά αναπαριστούν μία κατάσταση χαμηλού μεταβολισμού, η οποία επιβεβαιώνεται από τα χαμηλά επίπεδα των αυξητικών εγκεφαλικών παραγόντων, όπως είναι ο BDNF αλλά και άλλοι τροφικοί παράγοντες όπως ο IGF2. Επιπλέον το μέγεθος των αμυγδαλών του εγκεφάλου είναι ελαττωμένο, το μεσολόβιο είναι μεγαλύτερου μεγέθους, το αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου και οι κατοπτρικοί νευρώνες παρουσιάζουν σχετική δυσλειτουργία.

Αντίθετα, στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού το πάχος του εγκεφαλικού φλοιού, η περίμετρος κεφαλής και το μέγεθος του εγκεφάλου είναι αυξημένα από τη γέννηση έως την ηλικία των 4 ετών περίπου, αντανακλώντας μία αυξημένη μεταβολική κατάσταση που επικρατεί σε αυτές τις διαταραχές (αυξημένα επίπεδα αυξητικών εγκεφαλικών παραγόντων όπως ο BDNF, ο IGF2 και άλλοι). Το ίδιο αυξημένα είναι και το βάρος και μήκος γέννησης, όπως και ο ρυθμός ανάπτυξης στους πρώτους μήνες ζωής. Επιπλέον, στον αυτισμό δεν παρατηρείται η φυσιολογική ελάττωση της φαιάς ουσίας με την πάροδο της ηλικίας («κλάδεμα», μειωμένος ρυθμός απόπτωσης), ενώ ανευρίσκεται μικρότερο μεσολόβιο, μεγαλύτερο μέγεθος αμυγδαλών στον εγκέφαλο, ανώμαλη εγκεφαλική πλευρίωση, σχετική δυσλειτουργία του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου και ελλειμματική ανάπτυξη των κατοπτρικών νευρώνων.

Η υπερ-ανάπτυξη που παρατηρείται στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού σχετίζεται με την έκφραση γονιδίων προερχόμενων από τον πατέρα, ενώ η υπο-ανάπτυξη που παρατηρείται στη σχιζοφρένεια σχετίζεται με την έκφραση γονιδίων προερχόμενων από τη μητέρα.

Στη σχιζοφρένεια παρατηρείται θηλυκοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών του κογγικο-μετωπιαίου φλοιού και της περιοχής των αμυγδαλών του εγκεφάλου (δηλαδή η αναλογία κογγικο-μετωπιαίου φλοιού προς τις αμυγδαλές διαταράσσεται), όπως έχει φανεί σε αναλύσεις μαγνητικού συντονισμού. Αντίστοιχα, στους αυτιστικούς παρατηρείται υπερ-αρρενοποίηση εγκεφαλικών περιοχών. Ο αναπτυσσόμενος εγκέφαλος που εκτίθεται σε αυξημένα ποσά ανδρογόνων αρρενοποιείται, δηλαδή υπόκειται σε μια ενεργό διαδικασία που επηρεάζει την κυτταρική διαφοροποίηση και διασύνδεση, ενώ η επίδραση των οιστρογόνων σχετίζεται με τον κυτταρικό θάνατο και

την κυτταρική γέννηση. Αυτό αποτελεί τη διατύπωση της σχετικά νέας θεωρίας, αυτής του «υπερβολικά αρσενικού εγκεφάλου» (extreme male brain), η οποία λέει ότι διαταραχές όπως ο αυτισμός οφείλονται σε υψηλά προγεννητικά επίπεδα τεστοστερόνης ή ότι ο αυτισμός αποτελεί υπερβολική έκφραση των τυπικών διαφορών που ούτως ή άλλως υπάρχουν μεταξύ των ατόμων διαφορετικού φύλου (για παράδειγμα είναι γνωστό ότι υπάρχει υπεροχή του θήλεος ατόμου στην ικανότητα ανάγνωσης μη λεκτικών σημάτων, στις γλωσσικές δεξιότητες και τη θεωρία του νου). Αυτά μπορεί να εξηγούν και γιατί στην αυτιστική διαταραχή (αναβολική κατάσταση, αυξημένα ανδρογόνα) παρατηρείται υπεροχή των αρρένων (4:1), ενώ στη σχιζοφρένεια υπεροχή των θηλέων ατόμων (καταβολική κατάσταση, αυξημένα οιστρογόνα) (King & Lord 2011).

Σύμφωνα με όρους εξελικτικής βιολογίας εξηγείται και γιατί η σχιζοφρένεια είναι συχνότερη από τον αυτισμό, καθώς είναι ευκολότερο μεταβολικοί, γενετικοί και επιγενετικοί οδοί να διαταραχθούν και να οδηγήσουν σε μείωση παρά σε αύξηση.

Συνοπτικά, η παρουσία αυξημένου μεγέθους του εγκεφάλου στις νευροαπεικονιστικές μεθόδους, η ανεύρεση ισχυρών νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF και άλλων αυξητικών παραγόντων (Iseri et al 2011) και η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων β-αμυλοειδούς της νόσου Alzheimer, υποδηλώνουν ότι ο αυτισμός είναι μια κατάσταση αναβολική, ενώ η σχιζοφρένεια μια κατάσταση καταβολική.

Παρόμοια, η λεπτίνη ανευρίσκεται αυξημένη στον αυτισμό και μάλιστα στη μορφή εκείνη της πρώιμης έναρξης, υποδεικνύοντας περαιτέρω την αναβολική κατάσταση που επικρατεί στον αυτισμό (Ashwood et al 2008; Blandi 2010). Η λεπτίνη στον άνθρωπο παράγεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα. Όργανο-στόχο της φαίνεται ότι αποτελεί ο υποθάλαμος, που διαθέτει ειδικούς υποδοχείς. Στον υποθάλαμο μεταφέρεται δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με ένα σύστημα που κορénνυται. Υποστηρίζεται ότι η λεπτίνη καταστέλλει τη σύνθεση του νευροπεπτιδίου Υ που διεγείρει την όρεξη και ρυθμίζει τη δραστηριότητα ορμονών, όπως αυτής που διεγείρει τα μελανοκύτταρα (MSH) και αυτής που απελευθερώνει την κορτικοτροπίνη (CRH). Η λεπτίνη *in vitro* με άμεση δράση ελαττώνει την περιεκτικότητα των κυττάρων σε λίπος, μειώνοντας τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων και παράλληλα αυξάνοντας την οξείδωση των λιπιδίων. Η άμεση δράση της λεπτίνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων ερμηνεύει και την ευεργετική δράση που ασκεί *in vivo* στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα πέφτουν όταν η πρόσληψη ενέργειας είναι περιορισμένη και οι αποθήκες ενέργειας σε λίπος είναι μειωμένες. Προφανώς κύρια δράση της λεπτίνης είναι η σηματοδότηση της μετατόπισης ανάμεσα στα επαρκή και τα ανεπαρκή αποθέματα ενέργειας. Στα παχύσαρκα άτομα η συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα είναι αυξημένη, εύρημα που αποδίδεται σε αυξημένη αντίσταση στη δράση της και σε ελάττωση του ποσού που εισέρχεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι η λεπτίνη έχει ανοσολογική δράση και τροποποιεί την Th1 αυτοανοσία μέσω υποδοχέων στα CD4+ T λεμφοκύτταρα. Η λεπτίνη θεωρείται προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που διαιώνίζει

τη φλεγμονή μέσω διαφοροποίησης των Th1 κυττάρων και την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών.

Επιπλέον, ο αυτισμός σχετίζεται με λοίμωξη της εγκύου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ η σχιζοφρένεια με λοίμωξη κατά το δεύτερο ή και το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Σίγουρα όμως παρατηρείται μία φαινομενική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ του αυτισμού και της σχιζοφρένειας. Και οι δύο διαταραχές είναι αρκετά ετερογενείς και τα σύνορα/όρια που έχουμε κατασκευάσει γύρω από τον ορισμό της κάθε διαταραχής πιθανώς να πρέπει να αποσυρθούν.

Ειδικότερα, ενδείξεις που σχετίζονται με αυτή τη θεώρηση είναι:

- Υπάρχουν άτομα που παρουσιάζουν και αυτισμό και σχιζοφρένεια. Πιθανώς η παρουσία του αυτισμού να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σχιζοφρένεια και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

- Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν ελλείμματα της θεωρίας του νου και στις δύο διαταραχές. Στον αυτισμό υπάρχει έλλειμμα στη θεωρία του νου (δηλαδή στη δυνατότητα του παιδιού να θέτει σκέψεις και προθέσεις στους άλλους ή να είναι ικανό να λαμβάνει την οπτική του άλλου) και αυτό εξηγεί πολλές συνήθειες συμπεριφορές που παρατηρούνται στα αυτιστικά παιδιά, όπως είναι η έλλειψη της ικανότητας να δείχνουν, να μοιράζονται, ή να εκδηλώνουν ανακουφιστικές συμπεριφορές (Colle et al 2007).

Από την άλλη, ελλείμματα της θεωρίας του νου απαντούν και στη σχιζοφρένεια και μελέτες δείχνουν άμεση συσχέτιση μεταξύ αυτών και της παρουσίας και της σοβαρότητας των ψευδαισθήσεων/παραισθήσεων και των σχιζοειδών συμπτωμάτων. Οι ερευνητές επίσης αποκαλύπτουν ότι μέλη της οικογένειας των σχιζοφρενών έχουν μεγαλύτερη δυσκολία με θέματα που άπτονται της θεωρίας του νου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι ελλείμματα της θεωρίας του νου απαντούν όχι μόνο στην αυτιστική διαταραχή και τη σχιζοφρένεια, αλλά και σε άλλες διαταραχές, όπως το σύνδρομο Tourette, η χρήση μεθαμφεταμινών και ορισμένες περιπτώσεις κώφωσης στα παιδιά.

- Λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες αποκαλύπτουν παρόμοια ελλείμματα στη διασύνδεση των νευρικών δικτύων και στις δύο διαταραχές. Λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι υψηλής ευκρίνειας έχουν αποκαλύψει ανωμαλίες στη λειτουργική σύνδεση στα νευρωνικά δίκτυα στα αυτιστικά άτομα, όπως ελαττωμένη λευκή ουσία, μείωση στο μέγεθος και τον όγκο του μεσολοβίου και μειωμένη συνοχή στο ΗΕΓ. Ευρήματα παρόμοια έχουν διαπιστωθεί και στη σχιζοφρένεια.

- Και οι δύο διαταραχές μοιράζονται γενετικά σήματα τα οποία ταυτοποιούνται μέσω της ανίχνευσης ποικιλίας αντιγράφων. Υπεύθυνα γονίδια επικαλύπτονται και

στις δύο διαταραχές. Τελευταία έχει βρεθεί το SHANK3 το οποίο ανευρίσκεται στον αυτισμό, τη σχιζοφρένεια και τη διανοητική μειονεξία. Η γονεϊκή σχιζοφρένεια από την άλλη, είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αυτισμό.

Οι δύο διαταραχές μοιράζονται κοινή παθογένεση, αλλά διαφέρουν στο χρόνο εμφάνισής τους. Αν η παθογένεια εκδηλωθεί ενωρίς, αυτή θα λάβει τη μορφή της αυτιστικής διαταραχής, ενώ αν εμφανιστεί αργότερα στην παιδική/εφηβική/ενήλικη ζωή, θα λάβει τη μορφή της σχιζοφρένειας. Επιπλέον, η φαινοτυπική έκφραση και η σοβαρότητά της εξαρτώνται από τη λειτουργία της περιοχής του εγκεφάλου που προσβάλλεται (Rapoport et al 2009).

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν επικάλυψη (κλινική και γενετική) μεταξύ παιδικής σχιζοφρένειας και των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού (Rapoport et al 2009). Μεγάλες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι στο 50% των περιπτώσεων της παιδικής ψύχωσης, η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή προηγούνταν της εμφάνισης της ψύχωσης. Από την άλλη όμως, μελέτες που παρακολούθησαν προοπτικά παιδιά με αυτισμό μέχρι την ενήλικη ζωή σπάνια ανέφεραν την ανάπτυξη ψυχωσικών συμπτωμάτων τελικά (Howlin et al 2004; Taylor & Seltzer 2010). Πάντως είναι χαρακτηριστικό ότι για να τεθεί η διάγνωση της σχιζοφρένειας πρέπει να υπάρχουν ψευδαισθήσεις ή/και παραισθήσεις και ο παρανοϊκός ιδεασμός.

Ο αυτισμός και σχιζοφρένεια μοιράζονται λειτουργικά ελλείμματα των κατοπτρικών νευρώνων. Οι κατοπτρικοί νευρώνες βρίσκονται στην προκινητική περιοχή του εγκεφάλου και διεγείρονται τόσο όταν το άτομο εκτελεί μία ενέργεια που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο αντικείμενο όσο και όταν το άτομο παρατηρεί ένα άλλο άτομο να εκτελεί την ίδια ενέργεια. Η σημασία του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων είναι μεγάλη στην ανάπτυξη της επικοινωνίας με τις χειρονομίες αλλά και με τη γλώσσα (Dapretto et al 2006); Rizzolatti & Fabbri-Destro 2010).

Ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια έχουν επίσης κοινές θεραπευτικές-φαρμακολογικές προσεγγίσεις. Αντιψυχωσικά φάρμακα όπως είναι η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη έχουν χρησιμοποιηθεί και στον αυτισμό.

Ενδιαφέρον είναι το εύρημα πρόσφατης μελέτης που υποδεικνύει ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα βελτιώνουν την κοινωνική γνωστική ικανότητα στη σχιζοφρένεια, ενώ παρόμοια ευρήματα στον αυτισμό δεν παρατηρούνται.

Και στις δύο διαταραχές οι νέες θεραπευτικές-φαρμακολογικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν φάρμακα που εμπλέκονται με τους γλουταμινεργικούς υποδοχείς.

Όπως φάνηκε παραπάνω, ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια μοιράζονται κοινά στοιχεία αφενός αλλά και έχουν διαμετρικά αντίθετους φαινότυπους από την άλλη. Ενδέχεται να μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, αλλά να διαφέρουν στο χρόνο που επιδρούν αυτοί (ο χρόνος είναι όρος συστημικότητας). Ενδέχεται ίδιοι ή διαφορετικοί αιτιολογικοί παράγοντες να επηρεάζουν το σύστημα στην κρίσιμη εμβρυϊκή περίοδο, οπότε η ευαισθησία και η πλαστικότητα του νευρικού συστήματος

είναι ιδιαίτερα υψηλή (ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες) και έτσι ακόμη και μικρή διαταραχή μπορεί να εκτρέψει την πορεία του συστήματος. Μικρές διαταραχές στο σύστημα (διαφορετικές δόσεις ενός αιτιολογικού παράγοντα ή επίδραση ενός αιτιολογικού παράγοντα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες αλλαγές του συστήματος – μη/γραμμικότητα, φαινόμενο «hormesis», «butterfly effect» - αυτισμός ή σχιζοφρένεια προκύπτει).

ΚΕΦ. 7 ΘΕΩΡΙΕΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ

Εισαγωγή

Οι γνωστικές θεωρίες είναι απαραίτητες για την εξήγηση των ειδικών συμπτωμάτων συμπεριφοράς και τη σύνδεσή τους με τα κοινωνικά και επικοινωνιακά ελλείμματα των αυτιστικών ατόμων.

Ειδικότερα, οι θεωρίες αυτές προσπαθούν να παρέχουν εξηγήσεις σχετικά με τα σφάλματα σε βασικούς μηχανισμούς των νοητικών διεργασιών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες και προάγουν τη μάθηση στα διάφορα επίπεδα. Ωστόσο, η αλήθεια είναι ότι η σχετική έρευνα όπου αυτιστικά άτομα μελετώνται για τον καθορισμό της φύσης της διαταραχής τους μπορεί να καταλήξει σε διαφορετικά αποτελέσματα, καθώς υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στα ατομικά χαρακτηριστικά αυτών των ατόμων (διαφορετικό επίπεδο γνωστικών λειτουργιών, διαφορετικός δείκτης νοημοσύνης, κ.ά.).

Ακολουθεί ανάλυση σημαντικών θεωριών που σχετίζονται με τον αυτισμό και συμβάλουν, η κάθε μία με τον τρόπο της, στην κατανόηση του αυτισμού (Megremi & Darzentas 2019c; Megremi & Darzentas 2019d):

Θεωρία του νου (Deficit in the theory of mind)

Η θεωρία του νου αποτελεί την ικανότητα του ατόμου να αποδίδει νοητικές καταστάσεις, όπως πεποιθήσεις, προθέσεις, επιθυμίες, προσποίηση και γνώση για τον εαυτό του και για τους άλλους, προκειμένου να μπορεί να ερμηνεύει συμπεριφορές. Επίσης, περιλαμβάνει και την ικανότητα να κατανοεί το άτομο ότι οι άλλοι μπορεί να έχουν διαφορετικές πεποιθήσεις, επιθυμίες και προθέσεις από τον ίδιο. Για τη σωστή ερμηνεία και πρόβλεψη της συμπεριφοράς των άλλων απαιτείται η ενεργοποίηση ενός συνόλου νοητικών διεργασιών (Kunihira et al 2006; Williams 2004).

Η ανάπτυξη της θεωρίας του νου είναι σπουδαίας σημασίας, καθώς οι άνθρωποι διαρκώς προσπαθούν να συμπεράνουν τη συναισθηματική και νοητική κατάσταση των άλλων ανθρώπων, διότι βοηθά στην αυτό-οργάνωση και αυτορρύθμιση αλλά και στη διαχείριση της συμπεριφοράς των άλλων. Η ανάπτυξή της σχετίζεται με τις διάφορες αλληλεπιδράσεις και τη συμπεριφορά και αποτελεί απαραίτητο εφόδιο στις συζητήσεις και τις φιλίες, τις διαπραγματεύσεις, τα παιχνίδια, γενικά σε όλα τα πιθανά πλαίσια, όπως είναι το σχολείο, το σπίτι και η εργασία. Η ανάπτυξη της θεωρίας του νου είναι σύνθετη ανωτέρου επιπέδου νοητική λειτουργία και προαπαιτεί συσχέτιση, συνοχή και συντονισμό αρκετών επιμέρους λειτουργιών, όπως είναι η μνήμη, η προσοχή, η κατανόηση της γλώσσας και εξαρτάται από την ωρίμανση πολλαπλών δικτύων του εγκεφάλου. Αντιστρόφως, η μη ανάπτυξή της σχετίζεται με δυσχέρεια στην κατανόηση του κοινωνικού κόσμου και κατά συνέπεια δυσχέρεια στην επιλογή της σωστής συμπεριφοράς ή στρατηγικής στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις (Korkmaz 2011; Hill & Frith 2003).

Η εμπειρία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της θεωρίας του νου και των ικανοτήτων προσομοίωσης: αυτό που πιστεύουν οι άνθρωποι, καθώς και αυτό που επιθυμούν, επηρεάζει σε καθοριστικό βαθμό τον τρόπο που συμπεριφέρονται. Τα, δε, παιδιά, υπολογίζουν τη νοητική κατάσταση των άλλων ανθρώπων μέσα από ένα είδος παιχνιδιού ρόλων ή μέσα από μια διαδικασία προσομοίωσης. Ενδέχεται η απόκτηση της θεωρίας του νου να επιτυγχάνεται μέσω της νευρολογικής ωρίμανσης μιας σειράς διακριτών συστημάτων και εγγενών μηχανισμών, που υφίστανται στο γενετικό μας υλικό και ενεργοποιούνται σε κάποια δεδομένη στιγμή, χωρίς να κρίνεται αναγκαία η εμπειρία (Flavell 2004).

Ο μηχανισμός της θεωρίας του νου αρχίζει να αναπτύσσεται μετά το πρώτο έτος της ηλικίας (περίπου στην ηλικία των 18 μηνών), όπου τα βρέφη αρχίζουν να αντιλαμβάνονται την πρόθεση και τη στοχευμένη συμπεριφορά των ανθρώπων. Στην ηλικία των τριών ετών, τα παιδιά κατανοούν όχι μόνο επιθυμίες, αλλά και απλά συναισθήματα του εαυτού τους και των άλλων ατόμων. Από την άλλη, μπορούν να κάνουν λόγο για τις πράξεις κάποιου και τη νοητική κατάσταση που τις προκάλεσε. Στην ηλικία των τεσσάρων ετών, το παιδί καταλαβαίνει πιο σύνθετες νοητικές καταστάσεις. Σε αυτή την ηλικία μπορεί να επιτύχει σε δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτου επιπέδου και τα τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά είναι ικανά να κατανοούν ότι οι άνθρωποι έχουν εσωτερικά συναισθήματα, επιθυμίες και πιστεύω χωρίς να τα γνωρίζουν οι γύρω τους (Wellman et al 2001). Στην ηλικία των έξι ετών, μπορεί να κατανοήσει δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης δευτέρου επιπέδου και, τέλος, στην ηλικία των εννέα ετών τα παιδιά μπορούν να κατανοούν ακόμη πιο πολύπλοκες νοητικές καταστάσεις (Baron-Cohen et al 1999). Όλα αυτά επιτυγχάνονται με το να αξιοποιούν τα παιδιά όλα τα αισθητήρια όργανά τους, προκειμένου να αποκωδικοποιήσουν πληροφορίες από εκφράσεις προσώπου, διαφορές στη χροιά της φωνής της μητέρας ή στο άγγιγμά της και τη μυρωδιά της (Teufel et al 2010).

Για την επίτευξη των ιδιοτήτων της θεωρίας του νου είναι σημαντικό να είναι ακέραιες και ολοκληρωμένες οι κάτωθι λειτουργίες:

- ο μηχανισμός της συντονισμένης προσοχής (joint attention)
- συγκεκριμένες δεξιότητες, όπως η βλεμματική επαφή και η προσοχή
- το συμβολικό παιχνίδι
- η ανάπτυξη της γλώσσας
- οι εκτελεστικές λειτουργίες

Ειδικότερα, η συντονισμένη προσοχή (joint attention) είναι ένας μηχανισμός που εδραιώνεται μεταξύ 9^{ου} και 18^{ου} μήνα ζωής και είναι πολύ σημαντική καθώς επιτρέπει στο παιδί να εστιάζει σε μη λεκτικές πληροφορίες (π.χ. χειρονομίες) και να διακρίνει τις προθέσεις των άλλων. Έτσι το παιδί δύναται να μετατοπίζει την προσοχή του μεταξύ των αντικειμένων, αλλά και μεταξύ άλλων ατόμων ή και γεγονότων και να μοιράζεται το ενδιαφέρον του για κάτι.

Η θεωρία του νου στον αυτισμό

Η βλεμματική επαφή και η προσοχή, από την άλλη, είναι απαραίτητες δεξιότητες για την ανάπτυξη της θεωρίας του νου. Είναι σημαντικό ότι τα παιδιά με αυτισμό δείχνουν να έχουν κάποιο έλλειμμα στην εκκίνηση και στην ανταπόκριση της προσοχής και τις περισσότερες φορές που υποδεικνύουν κάτι ή διατηρούν προσοχή, το

κάνουν για να ρυθμίσουν τη συμπεριφορά κάποιου άλλου παρά για να μοιραστούν κάποιο ενδιαφέρον (Wong 2013).

Το συμβολικό παιχνίδι αφορά στην αναπαράσταση ενός αντικειμένου ως κάτι άλλο και ως διαδικασία απαιτεί την ύπαρξη της προσοχής. Τα παιδιά αρχικά παίζουν με τα παιχνίδια τους με λειτουργικό τρόπο και καταλήγουν να παίζουν με συμβολικό, καθώς προχωρούν στην εξελικτική τους πορεία. Έτσι, υποδύονται ρόλους και «φτιάχνουν» σενάρια και αρχίζουν να διακρίνουν την πραγματικότητα από τις φανταστικές καταστάσεις (Korkmaz 2011). Το συμβολικό παιχνίδι εμφανίζεται περίπου τον 18^ο μήνα και διαρκεί περίπου μέχρι τα έξι έτη. Τα αυτιστικά παιδιά υστερούν στην ανάπτυξη του συμβολικού παιχνιδιού και χρησιμοποιούν τα παιχνίδια με άκαμπτο και στερεότυπο τρόπο (Jarrod et al 1993).

Η ανάπτυξη της γλώσσας, η οποία επίσης απαιτεί την ύπαρξη της προσοχής, συνιστά σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τη θεωρία του νου. Η γλώσσα είναι το εργαλείο μέσω του οποίου έννοιες, ιδέες και συναισθήματα, του εαυτού αλλά και οποιουδήποτε άλλου είναι δυνατό να εκφραστούν. Τα αυτιστικά άτομα έχουν δυσκολίες στην πραγματολογία της γλώσσας, δηλαδή στην κατάλληλη χρήση της γλώσσας στα διάφορα κοινωνικά περιβάλλοντα, όπως και πρόβλημα στην κατανόηση της μεταφορικής χρήσης της γλώσσας (Tager-Flusberg 2016). Αυτός είναι και ο λόγος που τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν ποικίλες αποκλίσεις επίδοσης όταν συμμετέχουν στις διάφορες δοκιμασίες αξιολόγησης της θεωρίας του νου (Ozonoff et al 1991; Joseph & Tager-Flusberg 2004).

Τέλος, οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι απαραίτητες για τη θεωρία του νου. Ως τέτοιες περιγράφονται ο σχεδιασμός, το συμπέρασμα και η μνήμη εργασίας. Για παράδειγμα, μετά την καταγραφή ενός επεισοδίου ή γεγονότος, τα παιδιά θα χρειαστούν τον κατάλληλο χρόνο να συγκρίνουν τη δική τους πεποίθηση με εκείνη ενός άλλου ατόμου. Επίσης, σημαντική είναι η ανάληψη προοπτικής (perception taking) καθώς απαιτεί τη γνώση ότι ένα άτομο έχει μια διαφορετική προοπτική ή αντίληψη από κάποιο άλλο άτομο και επομένως θα πρέπει να διακρίνει μεταξύ της αντίληψης του εαυτού του και της αντίληψης των άλλων. Δηλαδή, συνιστά την ικανότητα να διακρίνουμε ότι αντιλαμβανόμαστε διαφορετικά μια κατάσταση ή ένα αντικείμενο από κάποιον άλλον που βρίσκεται σε διαφορετική θέση. Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν δυσκολία στο να λάβουν υπόψη τους την προοπτική ενός άλλου ατόμου, αδιαφορούν για τους άλλους κατά κάποιο τρόπο, καθώς πολλές φορές τείνουν να δηλώνουν μόνο τα δικά τους ενδιαφέροντα (Korkmaz 2011).

Όλοι διαθέτουμε μια ικανότητα να ερμηνεύουμε αυτό που κάνουν οι άλλοι, και κάποιες φορές να προβλέπουμε αυτό που θα κάνουν στη συνέχεια. Ο καθένας είναι ικανός να μπει στη θέση του άλλου για να καταλάβει πώς εκείνος ενεργεί. Αυτή η ικανότητα της ενσυναίσθησης φαίνεται να λείπει από τα αυτιστικά παιδιά (Baron-Cohen et al 1985). Το φαινόμενο αναδείχθηκε αρχικά μέσα από το «πείραμα Σάλλυ-Αν». Εξέτασαν αυτιστικά παιδιά, φυσιολογικά και με τρισωμία, όλα νοητικής ηλικίας ανώτερης των 3 ετών. Το πείραμα συνίστατο στην επί σκηνης παρουσίαση της Σάλλυ και της Αν, που ήταν δύο κούκλες, με τον ακόλουθο τρόπο: « Η Σάλλυ έχει ένα καλάθι και η Αν έχει ένα κουτί. Η Σάλλυ έχει μια μπίλια, που τη βάζει μέσα στο καλάθι. Στη συνέχεια η Σάλλυ βγαίνει. Κατά την απουσία της, η Αν παίρνει τη μπίλια της Σάλλυ

και τη βάζει μέσα στο κουτί, εκείνη τη στιγμή η Σάλλυ επιστρέφει και θέλει να παίξει με τη μπίλια της. Αυτήν ακριβώς τη στιγμή θέτουμε το κύριο ερώτημα: «που θα πάει η Σάλλυ να ψάξει για τη μπίλια της;». Η απάντηση, εννοείται είναι «μέσα στο καλάθι». Αυτή είναι η σωστή απάντηση γιατί η Σάλλυ έβαλε τη μπίλια μέσα στο καλάθι και δεν είδε την Αν να της αλλάζει θέση. Νομίζει, λοιπόν, πως η μπίλια βρίσκεται πάντα εκεί όπου την άφησε. Συνεπώς, θα πάει να την ψάξει μέσα στο καλάθι, ακόμη και αν η μπίλια δεν βρίσκεται πια εκεί. Τα περισσότερα μη αυτιστικά παιδιά έδωσαν τη σωστή απάντηση, δηλαδή υπέδειξαν το καλάθι. Αντίθετα, με εξαίρεση κάποια, τα αυτιστικά παιδιά ξεγελάστηκαν: υπέδειξαν το κουτί. Εκεί βρισκόταν στην πραγματικότητα η μπίλια, όμως, εννοείται, η Σάλλυ δεν το γνώριζε. Αυτά τα παιδιά, λοιπόν, δεν έλαβαν υπόψη τους τι νόμιζε η Σάλλυ. Το συμπέρασμα είναι ότι τα αυτιστικά παιδιά έχουν μια θεωρία του νου δυσλειτουργική ή ανεπαρκώς ανεπτυγμένη (Baron-Cohen et al 1985). Τα αυτιστικά παιδιά επικεντρώνονται κυρίως στη συμπεριφορά, σε ό,τι βλέπουν, και όχι σε ένα νόημα που θα μπορούσε να δια φωτίσει τη συμπεριφορά. Στην πραγματικότητα, στο πείραμα Σάλλυ-Αν, το αυτιστικό υποκείμενο δεν εκδηλώνει τίποτε άλλο παρά μια μεταβατική λειτουργία: προσδίδει στη Σάλλυ τη γνώση που διαθέτει το ίδιο. Δηλαδή, υπερισχύει μια φανταστική σχέση με τον άλλο. Βέβαια, αυτό δεν είναι χαρακτηριστικό μόνο του αυτισμού, καθώς απαντά τακτικά στην κλινική της ψύχωσης, ενώ είναι γνωστό ότι αυτιστικά άτομα υψηλής λειτουργικότητας είναι ικανά να αντιληφθούν ότι η σκέψη του άλλου είναι διαφορετική από τη δική τους.

Τα αυτιστικά άτομα δεν αντιλαμβάνονται ότι οι άλλοι έχουν σκέψεις και ότι αυτές οι σκέψεις μπορεί να είναι διαφορετικές από τις δικές τους (νοητική τύφλωση – mind-blindness). Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν αδυναμία στην κατανόηση των εννοιών και τους τρόπους με τους οποίους αυτές σχηματίζονται, τόσο για τα ίδια όσο και τους άλλους ανθρώπους (Baron-Cohen et al 1985; Burnette et al 2005; Frith & Harpe 1994; Tager-Flusberg 1999). Κατά συνέπεια, όλα τα λεκτικά μηνύματα λαμβάνονται με το κυριολεκτικό τους νόημα, γεγονός που έχει οδηγήσει πολλούς στο συμπέρασμα ότι τα αυτιστικά άτομα αντιμετωπίζουν τους άλλους «ως αντικείμενα». Αυτό μπορεί να υποδεικνύει και έλλειψη αυτό-συνείδησης, αφού το αυτιστικό άτομο δεν είναι ικανό να αναγνωρίσει την ύπαρξη νόησης και νοήματος στους άλλους (Frith & Harpe 1994). Επίσης, τα αυτιστικά άτομα δεν αντιλαμβάνονται την έννοια της προσποίησης και της απάτης, δηλαδή, την ιδέα ότι κάποιος μπορεί να κατέχει ανακριβή πληροφορία ή λανθασμένες πεποιθήσεις ή ότι η έκφραση ενός ατόμου και η γλώσσα του σώματός του μπορούν να υποδεικνύουν τη συναισθηματική του κατάσταση (Baron-Cohen 2009). Με άλλα λόγια, τα αυτιστικά άτομα μπορεί να έχουν δυσκολία στο να «διαβάζουν» και να κατανοούν τους άλλους, όπως και στο να σχετίζονται με αυτούς. Κατά συνέπεια, χωρίς την ανάπτυξη της θεωρίας του νου η συμπεριφορά των άλλων για τους αυτιστικούς παρουσιάζεται ως περίπλοκη, συγχυτική και απρόβλεπτη.

Επίσης, η θεωρία του νου έχει προταθεί ως δυνητικός δείκτης της σοβαρότητας της αυτιστικής διαταραχής: καλύτερη επίδοση των αυτιστικών ατόμων στις δοκιμασίες της θεωρίας του νου σχετίζεται με ικανοποιητική ανταπόκριση σε κοινωνικούς κανόνες, ικανοποιητικές δεξιότητες κοινωνικής αλληλεπίδρασης και ικανοποιητική λεκτική επικοινωνία. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται ευδιάκριτος ο βαθμός της παρέμβασης που απαιτείται στα αυτιστικά παιδιά υψηλής λειτουργικότητας (Hoogenhout & Malcolm-Smith 2017).

Θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών (Theory of Executive Dysfunction)

Οι εκτελεστικές λειτουργίες αφορούν μία ευρύτατη ομάδα νοητικών διεργασιών που σχετίζονται με την ομαλή επεξεργασία πληροφοριών και τις συντονισμένες ενέργειες επίλυσης προβλημάτων. Ειδικότερα, εννοούμε ένα σύνολο γνωστικών διεργασιών και ικανοτήτων συμπεριφοράς (που μπορεί να περιλαμβάνουν περισσότερο ή λιγότερο συναίσθημα), όπως είναι ο σχεδιασμός, η μνήμη εργασίας (working memory), ο έλεγχος παρορμήσεων, η αναστολή, η νοητική/γνωστική ευκαμψία, ευελιξία και προσαρμοστικότητα, όπως, επίσης, η έναρξη, ο έλεγχος και η διατήρηση των πράξεων και δράσεων, η επίλυση προβλημάτων, η ικανότητα διατήρησης της προσοχής και η ικανότητα αντιμετώπισης νέων συνθηκών και καταστάσεων (Pennington & Ozonoff 1996; Ozonoff & Strayer 1997; Jurado & Rosselli 2007).

Ειδικότερα, ο *σχεδιασμός/προγραμματισμός* είναι μια σύνθετη, δυναμική εκτελεστική λειτουργία του εγκεφάλου, που αφορά σε ένα σύνολο προγραμματισμένων ενεργειών που διαρκώς παρακολουθούνται, επανεκτιμώνται και ενημερώνονται, δίνοντας στο άτομο τη δυνατότητα να οργανώσει την γνωστική του συμπεριφορά στο χώρο και το χρόνο, προκειμένου να επιτευχθεί ένας στόχος. Η ακέραιη λειτουργία του σχεδιασμού ουσιαστικά μεταφράζεται στην ικανότητα το άτομο να αντιλαμβάνεται την εκάστοτε παρούσα κατάσταση και τις ενδεχόμενες αλλαγές, ώστε να σχεδιάζει ένα κατάλληλο σχέδιο δράσης, προκειμένου να φτάσει στο στόχο του (Hill 2004).

Η *γνωστική/νοητική ευελιξία* είναι η ετοιμότητα με την οποία το σύστημα αντίληψης ενός ατόμου αλλάζει, ως απάντηση σε αντίστοιχα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Ουσιαστικά πρόκειται για τη δυνατότητα η σκέψη και συνεπόμενα η δράση ενός ατόμου να μπορεί να μετατίθεται, προσαρμοζόμενη στις καταστάσεις που εξ' ορισμού μεταβάλλονται, τη δυνατότητα που επιτρέπει στο άτομο να εγκαταλείπει έναν παλιό τρόπο αντίδρασης και να προβαίνει σε νέες σκέψεις και πρακτικές, προκειμένου να ανταποκριθεί επιτυχώς και προσαρμοστικά σε νέα δεδομένα. Η γνωστική/νοητική ευελιξία είναι η προϋπόθεση για την εμφάνιση της δημιουργικής σκέψης. Αντίθετα, η γνωστική/νοητική ακαμψία υποδεικνύει προβλήματα αλλαγής προς ένα διαφορετικό πλάνο σκέψης ή/και δράσης, όταν διαμορφώνονται νέες συνθήκες.

Αναστολή είναι η συνειδητή ή ασυνείδητη, μερική ή ολική συγκράτηση μιας συμπεριφοράς, διαδικασίας, επιθυμίας ή παρόρμησης. Αποσκοπεί στη μείωση της πιθανότητας να εκτελεστεί μια ενέργεια ή ακόμη και στην πλήρη αποτροπή και εξάλειψή της. Πολλές γνωστικές διεργασίες, όπως είναι η επιλεκτική προσοχή και η ανάκτηση της μνήμης μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία της αναστολής.

Η *μνήμη*, από την άλλη, είναι μία σύνθετη γνωστική διεργασία η οποία περιλαμβάνει τις δομές και τις λειτουργίες που εμπλέκονται στην κωδικοποίηση, την αποθήκευση και την ανάκτηση αργότερα των πληροφοριών. Πρόκειται για μείζονος σημασίας διεργασία για τον άνθρωπο, καθώς του επιτρέπει να λειτουργεί ως οντότητα στο διηνεκές του χρόνου, καθώς βάσει αυτής θυμάται το παρελθόν, λειτουργεί στο παρόν και σχεδιάζει το μέλλον. Ειδικότερα, η κωδικοποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία η πληροφορία αφού εισαχθεί στο μνημονικό σύστημα μέσω μιας

αισθητηριακής οδού, κωδικοποιείται σε μια μορφή, την οποία η μνήμη μπορεί να αποθηκεύσει και να ανακαλέσει αργότερα. Η αποθήκευση αποτελεί το δεύτερο στάδιο και οι παράμετροι που την αφορούν είναι καταρχάς το είδος της πληροφορίας που δύναται να αποθηκευτεί, ακολούθως ο όγκος της προς αποθήκευση πληροφορίας και στη συνέχεια η διάρκεια αποθήκευσης αυτής. Ο τρόπος με τον οποίο αποθηκεύουμε την πληροφορία επηρεάζει άμεσα και τον τρόπο που την ανακαλούμε. Οι ασήμαντες πληροφορίες φθίνουν και εξαφανίζονται. Η αποθήκευση περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες:

- τη βραχυπρόθεσμη μνήμη ή μνήμη εργασίας: η μνήμη εργασίας συνιστά την ικανότητα του ατόμου να αποθηκεύει και να διαχειρίζεται πληροφορίες για σύντομο χρονικό διάστημα. Η μνήμη εργασίας υποστηρίζεται από 3 υποσυστήματα, τη φωνολογική, την επεισοδιακή και την οπτικο-χωρική μνήμη (Baddeley 1992).
- τη μακροπρόθεσμη μνήμη: η μακροπρόθεσμη μνήμη διακρίνεται στη δηλωτική και στη μη δηλωτική μνήμη. Η δηλωτική μνήμη σχετίζεται με την ανάκληση γεγονότων και συμβάντων και αποτελείται από τη σημασιολογική και την επεισοδιακή μνήμη. Η μη δηλωτική μνήμη περιλαμβάνει την αντιληπτική μάθηση και αναφέρεται σε δεξιότητες και συνήθειες (Squire & Dede 2015).

Τέλος, η ανάκτηση αποτελεί το τρίτο στάδιο της μνημονικής διαδικασίας, όπου το άτομο ανακαλεί και χρησιμοποιεί κατά το βέλτιστο τρόπο την αποθηκευμένη πληροφορία.

Η δυσλειτουργία των εκτελεστικών διεργασιών οδηγεί σε δυσκολία στον επανα-προσανατολισμό από έναν σκοπό σε έναν άλλον, ή από το ένα πλάνο στο άλλο, μειονεκτικό έλεγχο των παρορμήσεων, αποδιοργανωμένες και μη ευέλικτες σκέψεις ή/και πράξεις και συμπεριφορά εκτός νοήματος.

Το φάσμα των γνωστικών ελεγκτικών διεργασιών που περιλαμβάνονται στον όρο «εκτελεστικές λειτουργίες» σχετίζεται με τον προμετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου (Elliot 2003). Ο προμετωπιαίος φλοιός ρυθμίζει τις κατώτερου επιπέδου διεργασίες (όπως είναι η αντίληψη, οι κινητικές αντιδράσεις) και επομένως καθιστά ικανή την αυτορρύθμιση και την αυτό-κατευθυνόμενη προς ένα σκοπό συμπεριφορά, επιτρέποντάς μας να αλλάζουμε τις συνήθειες μας, να λαμβάνουμε αποφάσεις, να αξιολογούμε τους κινδύνους, να σχεδιάζουμε το μέλλον, να θέτουμε προτεραιότητες και αλληλουχίες στο εκτελεστικό μας έργο και να αντιμετωπίζουμε τις καινούργιες καταστάσεις (Miyake & Friedman 2012).

Η θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών στον αυτισμό

Πολλά αυτιστικά άτομα, παρότι δεν έχουν εμφανή οργανική ή ανατομική βλάβη στον προμετωπιαίο λοβό, παρουσιάζουν έλλειμμα των εκτελεστικών λειτουργιών που ελέγχουν τις γνωστικές διεργασίες, όπως είναι η συγκέντρωση, ο σχεδιασμός, η γνωστική ευελιξία και η προσοχή. Προφανώς στον αυτισμό υπάρχει δυσλειτουργία των νευρωνικών δικτύων του προμετωπιαίου λοβού (Elliot 2003; Corbett 2009) και νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη διέγερση του τελευταίου στα αυτιστικά άτομα (Chan et al 2009). Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη ομάδα ατόμων παρουσιάζει περαιτέρω ελλείμματα στη μετατόπιση της προσοχής, στην επιλεκτική προσοχή ή στο να διατηρήσουν την προσοχή τελικά, όπως, επίσης, στην

αναστολή, τη μνήμη εργασίας και τον έλεγχο. Τέλος, έχει παρατηρηθεί πτωχή απόδοση στις διεργασίες προετοιμασίας, έλλειμμα στη γλωσσική ευχέρεια και μη επαρκής λειτουργία στην αντίληψη εννοιών, όταν αυτιστικά άτομα εξετάζονται συγκριτικά με ομάδα ελέγχου (Ozonoff et al 1991; Hill 2004; Corbett et al 2009).

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζονται και από τις παρατηρήσεις ότι ασθενείς με οργανική ανατομική βλάβη του μετωπιαίου λοβού, εκδηλώνουν συμπτώματα ανεπαρκούς διατήρησης της προσοχής ή αδυναμίας μετατόπισης της προσοχής (Hill & Frith 2003). Επίσης, σε νευρολογικές διαταραχές όπως η ιδεοψυχαναγκαστική νεύρωση, η ΔΕΠΥ, το σύνδρομο Tourette, η φαινυλοκετονουρία και η σχιζοφρένεια παρατηρούνται ελλείμματα των εκτελεστικών διεργασιών. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι εκτελεστική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί και σε άτομα με επίκτητη βλάβη που αφορά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν μειωμένες επιδόσεις στα κλασικά test ελέγχου των εκτελεστικών λειτουργιών, όπως είναι το Wisconsin Card Sorting Test και το Tower of Hanoi planning Test (Ozonoff et al 1991).

Η δοκιμασία Wisconsin Card Sorting Test (WCST) είναι μία νευροψυχολογική δοκιμασία που ανιχνεύει την ικανότητα νοητικής και γνωστικής ευελιξίας σε περίπτωση αλλαγών. Περιλαμβάνει μια σειρά από κάρτες και το ζητούμενο είναι ο εξεταζόμενος να ταιριάζει κατά ομάδες αυτές τις κάρτες σύμφωνα με έναν κανόνα που αλλάζει περιοδικά. Τέσσερις κάρτες ποικίλουν ως προς το χρώμα, το σχήμα και τον αριθμό. Τα άτομα καλούνται να ταξινομήσουν τις κάρτες που τους παρουσιάζονται με κριτήριο μία από τις τέσσερις κάρτες-κλειδιά. Μετά από κάθε απάντηση που δίνουν, δέχονται ανατροφοδότηση για το αν ήταν σωστή ή λανθασμένη η απάντησή τους. Μόλις δώσουν δέκα συνεχόμενες σωστές απαντήσεις, το κριτήριο αλλάζει χωρίς να ανακοινωθεί στους συμμετέχοντες. Θα πρέπει να συμπεράνουν τη νέα σωστή κάρτα-κλειδί με βάση την ανατροφοδότηση που δέχονται. Συνήθως αξιολογούνται ο αριθμός των κατηγοριών που ολοκλήρωσαν επιτυχώς και ο αριθμός των εμμοικών αποκρίσεων: περισσότερες εμμοικές απαντήσεις σημαίνει περισσότερα λάθη και ως εκ τούτου χαμηλότερη επίδοση (Ozonoff et al 1991).

Η δοκιμασία Tower of Hanoi περιλαμβάνει τρεις ράβδους και μια σειρά από δίσκους διαφόρων μεγεθών, που μπορούν να τοποθετηθούν σε οποιαδήποτε ράβδο. Η δοκιμασία ξεκινά με τους δίσκους τοποθετημένους με μία συγκεκριμένη ακολουθία (π.χ. αύξουσα σειρά μεγέθους) σε μία από τις ράβδους. Έπειτα τα άτομα καλούνται να αφαιρέσουν τους δίσκους και να τους επανατοποθετήσουν σε μια επιθυμητή κατάσταση-στόχο μετά από υπόδειξη του εκπαιδευτή. Η διαδικασία αυτή πρέπει να επιτευχθεί με τις λιγότερες δυνατές κινήσεις. Όσο επίπεδα καταφέρει ένα παιδί με τις κατά το δυνατό λιγότερες κινήσεις, τόσο υψηλότερου επιπέδου ικανότητα σχεδιασμού επιδεικνύει. Τα παιδιά με αυτισμό εμφανίζουν πιο συχνά αποτυχία στην ολοκλήρωση της συγκεκριμένης δοκιμασίας (Ozonoff et al 1991; Hughes et al 1994).

Το έλλειμμα που παρουσιάζουν τα αυτιστικά άτομα στις εκτελεστικές λειτουργίες πιθανώς είναι υπεύθυνο για τις στερεότυπες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές αυτών των ατόμων, την άκαμπτη συμπεριφορά τους, την εμμονή στην ομοιότητα και την ακατάλληλη ανταπόκριση που εκδηλώνουν σε κοινωνικές περιστάσεις, καθώς το κύριο χαρακτηριστικό των στερεοτυπιών είναι ότι αυτές δεν

εποπτεύονται από κάποιο εκτελεστικό σύστημα επιτήρησης (Hill 2004; Craig et al 2016).

Θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής (Weak Central Coherence Theory)

Η θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής είναι μία από τις θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν την ασυνήθη εμμονή στις λεπτομέρειες που παρουσιάζουν τα αυτιστικά άτομα, το περιορισμένο φάσμα ενδιαφερόντων, αλλά και τις εξαιρετικές ικανότητες που μερικά από αυτά τα άτομα παρουσιάζουν σε τομείς όπως είναι η μουσική, τα μαθηματικά και η ζωγραφική (Frith 2003; Frith & Happé 1994). Επιπλέον, η θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής μπορεί να εξηγήσει γιατί ορισμένα άτομα με αυτισμό δύνανται να παρουσιάζουν επιτυχία στις δοκιμασίες της θεωρίας του νου. Η θεωρία του νου παρότι μπορεί να εξηγήσει αρκετά από τα βασικά χαρακτηριστικά του αυτισμού ως προς την κοινωνικοποίηση, τη φαντασία και την επικοινωνία, δεν επαρκεί από μόνη της να εξηγήσει τα λοιπά αυτιστικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά που προαναφέρθηκαν (Frith & Happé 1994).

Η κεντρική συνοχή αναφέρεται στον τρόπο συλλογής και επεξεργασίας των πληροφοριών, με σκοπό την εξαγωγή νοήματος. Πρόκειται για την ικανότητα ολοκλήρωσης και γενίκευσης γνωστικών σχημάτων, την επικέντρωση στο όλον και όχι στα επιμέρους στοιχεία. Η συγκεκριμένη θεωρία αναφέρεται στη ροπή για αποσπασματική, τμηματική, επιμέρους επεξεργασία της πληροφορίας, παρά για την καθολική, ολοκληρωμένη πρόσληψη αυτής μέσα από μία ολιστική θεώρηση. Επίσης, δηλώνει τη μη ικανότητα του ατόμου να συλλέγει πληροφορίες του περιβάλλοντος, προκειμένου να σχηματίσει τη γενική εντύπωση μιας κατάστασης ή πληροφορίας, χωρίς να θυμάται τις ακριβείς λεπτομέρειες. Με άλλα λόγια η κεντρική συνοχή συνιστά την ικανότητα του ατόμου να επεξεργάζεται την πληροφορία ολιστικά, να «βλέπει το δάσος και όχι το δέντρο». Το αντίθετο είναι η «τοπική συνοχή», η οποία δηλώνει τον τρόπο επεξεργασίας της πληροφορίας όπου το βάρος πέφτει στις λεπτομέρειες. Στα άτομα τυπικής ανάπτυξης η κεντρική συνοχή εμφανίζεται ισχυρή, κάτι το οποίο όμως μπορεί να λειτουργήσει σε βάρος της προσοχής στις λεπτομέρειες και της ανάμνησης αυτών (Frith & Happé 1994; Brock et al 2002; Gaines et al 2016).

Η θεωρία της κεντρικής συνοχής στον αυτισμό

Η αδύναμη κεντρική συνοχή περιλαμβάνει την αδυναμία των αυτιστικών ατόμων να συμπεριλάβουν τις λεπτομέρειες στη θεώρηση του όλου και την ασυνήθη τους εστίαση στα επιμέρους παρά στη συνολική εικόνα. Τα άτομα με αυτισμό παρουσιάζουν ανισορροπία στην ενσωμάτωση της πληροφορίας στα διάφορα επίπεδα και τείνουν να επεξεργάζονται «κομματιαστά» και αποσπασματικά την πληροφορία. Οι αυτιστικοί είναι καλοί σε δραστηριότητες που απαιτούν προσοχή στη λεπτομέρεια, ενώ, αντιθέτως, αδυνατούν να ανταποκριθούν σε δραστηριότητες που απαιτούν να κατανοήσουν το γενικό νόημα. Έτσι εξηγείται γιατί τα αυτιστικά άτομα εμφανίζουν εμμονή στις λεπτομέρειες και αδυνατούν να σκεφτούν για τα πράγματα και τις καταστάσεις με συνεκτικό και περιεκτικό τρόπο. Με απλά λόγια, αδύναμη κεντρική συνοχή είναι η αποτυχία του να μπορεί κανείς να δει τη «μεγάλη εικόνα». Χωρίς την κεντρική συνοχή, τα άτομα χάνουν την ικανότητα να ερμηνεύουν τα συναισθήματα

που βασίζονται στις εκφράσεις του προσώπου (Burnette et al 2005). Η υπερβολική προσοχή στις λεπτομέρειες, επίσης, δύναται να εξηγήσει το άγχος και την ανησυχία που καταλαμβάνει το άτομο όταν επισυμβαίνουν ακόμη και μικρές αλλαγές στο φυσικό του περιβάλλον (Happe & Frith 2006). Στην περίπτωση της γλώσσας, μερικά υψηλής λειτουργικότητας αυτιστικά άτομα δύνανται να αντιληφθούν το νόημα των μεμονωμένων λέξεων, αλλά αδυνατούν να κατανοήσουν το νόημα ολοκληρωμένων προτάσεων, ή δεν κατανοούν το μεταφορικό λόγο, τα αστεία κ.λ.π. Επίσης, αδυνατούν να αναγνωρίσουν την κατάλληλη για κάθε περίπτωση έννοια των διφορούμενων λέξεων (π.χ. η λέξη «τόνος» μπορεί να σημαίνει το σημείο στίξης, αλλά είναι και ψάρι, όπως και μονάδα μέτρησης βάρους).

Η θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής δίνει εξηγήσεις για την αδυναμία των αυτιστικών ατόμων να ενοποιήσουν τα επιμέρους τμήματα μιας πληροφορίας προς ένα ολοκληρωμένο όλον, αλλά, επίσης, εξηγεί και τη θαυμαστή μερικές φορές ικανότητα των αυτιστικών ατόμων να προσέχουν τις λεπτομέρειες. Αυτός ο τρόπος επεξεργασίας της πληροφορίας δεν είναι απαραίτητα μειονέκτημα, καθώς ευθύνεται για το γεγονός ότι πολλά αυτιστικά άτομα, ιδιαίτερα εκείνα της υψηλής λειτουργικότητας, επιδεικνύουν ιδιαίτερη κλίση στα μαθηματικά, τη μουσική και τα παζλ (Happe 1999; Hill & Frith 2003; Baron-Cohen & Belmonte 2005).

Παράδειγμα ελλειμματικής κεντρικής συνοχής αποτελεί η κλασική μελέτη του Barlett όπου οι συμμετέχοντες άκουγαν μια ιστορία και μετά καλούνταν να τη διηγηθούν με όσο το δυνατόν περισσότερα στοιχεία της. Παρατηρήθηκε ότι τα άτομα τυπικής νευρολογικής ανάπτυξης ανακαλούσαν με ακρίβεια την ουσία της ιστορίας και όχι τις συγκεκριμένες λεπτομέρειές της, ενώ οι συμμετέχοντες με αυτισμό εμφάνισαν το ακριβώς αντίθετο προφίλ, δίνοντας τα ακριβή λόγια της ιστορίας και όχι την ουσία της (Hill & Frith 2003).

Κατά την επεξεργασία των πληροφοριών ερμηνεύουμε τα δεδομένα με ένα σχετικά σφαιρικό-ολιστικό τρόπο, που λαμβάνει υπόψη του το πλαίσιο. Αυτή η διαδικασία μας βοηθά στην καλύτερη απομνημόνευση των πολύπλοκων πληροφοριών, αφαιρώντας τις λεπτομέρειες και εστιάζοντας στη βασική ουσία, στο κυρίως νόημα. Αντίθετα, τα αυτιστικά άτομα επεξεργάζονται με κατακερματισμένο τρόπο τις πληροφορίες, αντί της ολιστικής επεξεργασίας που παρουσιάζουν τα φυσικής νευρολογικής ανάπτυξης άτομα, χωρίς να διαμορφώνουν μία σφαιρική και γενική εικόνα.

Το επικοινωνιακό πλαίσιο είναι αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής ανθρώπινης επικοινωνίας και διακρίνει την επικοινωνία από τη μετάδοση στοιχειωδών μηνυμάτων. Κάθε πρόταση μπορεί να κατανοηθεί πλήρως μόνο εάν δεν αντιμετωπιστεί τμηματικά και αν τοποθετηθεί στο πλαίσιο μέσα στο οποίο εκφράζεται. Αυτή η τάση για επικέντρωση στο μερικό έναντι του γενικού, εξηγεί κατά κάποιον τρόπο ορισμένες αντικοινωνικές συμπεριφορές των ατόμων με αυτισμό, όπως την εμμονή με συγκεκριμένα αντικείμενα, την επιμονή για διατήρηση της ομοιότητας και την αδυναμία γενίκευσης (Frith 2003).

Θεωρία Gestalt

Η θεωρία Gestalt χρησιμοποιείται για να κατανοήσουμε πώς τα άτομα οργανώνουν τα ερεθίσματα που δέχονται από το περιβάλλον τους προς ένα συνεκτικό όλον.

Ο όρος Gestalt (=μορφή) προέρχεται από τη μετοχή του αορίστου του ρήματος *stellen*, που σημαίνει «θέτω, τοποθετώ, διαμορφώνω». Κατά συνέπεια ο όρος *gestalt* σημαίνει τον τρόπο που κάτι έχει τοποθετηθεί και διαμορφωθεί. Με τον όρο Gestalt αναφερόμαστε σε ένα ολοκληρωμένο σύστημα του οποίου τα τμήματα είναι δυσδιάκριτα το ένα από το άλλο. Η ολότητα είναι κάτι περισσότερο από το άθροισμα των μερών της, οπότε η προσπάθεια διαχωρισμού της αντίληψης στα στοιχειακά της μέρη είναι μάταιη (Guberman 2017). Η Gestalt είναι μια ολιστική προσέγγιση και απορρίπτει τις μηχανιστικές αντιλήψεις των μοντέλων ερεθίσματος-απόκρισης. Η θεωρία Gestalt προτείνει ότι η μάθηση αποτελείται από τη σύλληψη μιας δομικής ολότητας και πως δεν είναι απλώς μια μηχανιστική αντίδραση σε ένα ερέθισμα.

Η θεωρία Gestalt είναι από τις βασικότερες θεωρίες μάθησης. Ο όρος *gestalt* πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον Graf Christian von Ehrenfels, σύμφωνα με τον οποίο η θεωρία Gestalt αποτελεί κλάδο της ψυχολογίας που δημιουργήθηκε στις αρχές του 20^{ου} αιώνα στη σχολή της Gestalt (Μορφολογικής) Ψυχολογίας του Βερολίνου. Δημιουργοί και κύριοι εκφραστές της θεωρίας είναι οι Max Wertheimer, Wolfgang Kohler, Kurt Koffka. Η Ψυχολογία της Gestalt ήταν μια προσπάθεια να προστεθεί η ανθρωπιστική διάσταση στη μελέτη της ψυχικής ζωής. Η θεωρία μάθησης Gestalt πρότεινε διάφορους νόμους οργάνωσης, οι οποίοι είναι έμφυτοι τρόποι με τους οποίους οι άνθρωποι οργανώνουν τη συνείδησή τους. Ο παράγοντας Gestalt είναι μια συνθήκη που βοηθά στην αντίληψη των καταστάσεων ως ολότητες και δηλώνει ότι ο τρόπος που γίνεται αντιληπτή η μορφή κάθε στοιχείου εξαρτάται από τη θέση και τη λειτουργία του στη συνολική διάταξη.

Νόμοι και βασικές αρχές της Gestalt: Οι θεωρητικοί έχουν διατυπώσει κάποιους κανόνες σύμφωνα με τους οποίους το ανθρώπινο μάτι πληροφορεί το μυαλό για τον κόσμο που βλέπει (Guberman 2015). Η αντίληψη (*perception*) έχει την τάση να οργανώνει τα στοιχεία του περιβάλλοντος, να τα βάζει σε μια διάρθρωση, ώστε να μην παρουσιάζονται ασαφή και ασύνδετα.

Νόμος της Καλής Μορφής ή Νόμος της Σωστής Διαμόρφωσης

Αφορά την αντιληπτική ικανότητα αναγνώρισης μιας οπτικής διαμόρφωσης από ένα ελάχιστο ποσοστό πληροφοριών ή ερεθισμάτων. Ο καθένας οργανώνει το αντιληπτικό του περιβάλλον έτσι ώστε αυτό να φαίνεται όσο το δυνατόν πιο απλό και τακτικό. Ο νόμος αυτός υποτίθεται ότι προέρχεται ταυτόχρονα από διαδικασίες του αμφιβληστροειδούς και του εγκεφάλου που απαρτίζουν την οπτική αντίληψη. Σύμφωνα με αυτόν το νόμο, οι «καλές μορφές» χαρακτηρίζονται από ισορροπία, από τη δυνατότητα απομνημόνευσής τους, από απλότητα και συμμετρία με τη γενική έννοια του όρου.

Αρχή της Τελείωσης ή Συμπλήρωσης (Closure)

Η αρχή απορρέει από το Νόμο Καλής Μορφής και περιγράφει την τάση του ανθρώπινου νου να απλοποιεί και να κλείνει τα αντικείμενα. Τη «συμπλήρωση» τη γνωρίζουμε από πείρα, καθώς χωριστά ή διασπαρμένα σχήματα τα εννοούμε μέρη ενός μεγαλύτερου σχήματος ή αναγνωρίσιμου αντικειμένου, ενώ για την «τελείωση» αποτελεί αξίωμα ότι μια ασυμπλήρωτη μορφή εκλαμβάνεται ως η συμπληρωμένη μορφή της οποίας φαίνεται ότι είναι μέρος. Με την ίδια λογική, μια διακεκομμένη γραμμή δηλώνει μια συνεχή γραμμή, όπως μπορεί να παίζει το ρόλο ενός περιγράμματος για κάποιο σχήμα, κ.ά. Ο νους ενώνει τα σημεία και αναγνωρίζει το σχήμα. Η τάση αυτή του εγκεφάλου απορρέει από τον ενδόμυχο φόβο του ανθρώπου να απλωθεί στο άγνωστο, όπως έχουν αποδείξει οι ψυχολόγοι της θεωρίας Gestalt. Όσο η ηλικία ενός ανθρώπου μεγαλώνει, η τάση αυτοπεριορισμού σε περισσότερο ασφαλή και κλειστά σχήματα και χώρους μειώνεται.

Αρχή της Οικειότητας ή Συγγένειας (Familiarity)

Και η αρχή προκύπτει από το Νόμο της Καλής Μορφής και αξιώνει ότι αν σχετικά μη οικεία σχήματα προβληθούν για σύντομο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια ζητηθεί από τους παρατηρητές να τα αναπαραστήσουν, η τάση θα είναι να φανούν στην αναπαράσταση σχήματα πιο συγγενικά μεταξύ τους από ότι ήταν τα αρχικά. Η αρχή αυτή αναφέρεται στην τάση που έχουν οι άνθρωποι να απλοποιούν σχήματα με δεδομένες μικροδιαφορές, ώστε να τα ομαδοποιήσουν ευκολότερα.

Αρχές της Ομαδοποίησης των αντικειμένων

Οι αρχές της Ομαδοποίησης των αντικειμένων βασίζονται στην τάση του ανθρώπινου ματιού να ομαδοποιεί τα οπτικά στοιχεία. Τα διάφορα στοιχεία γίνονται αντιληπτά οπτικά σα να έχουν οργάνωση ή τάξη, και όχι σα να είναι απομονωμένα. Η ομαδοποίηση των οπτικών στοιχείων διέπεται από τις εξής επιμέρους αρχές:

- Αρχή της Γειτνίασης: Πρόκειται για το αξίωμα ότι τα οπτικά στοιχεία που βρίσκονται κοντά το ένα στο άλλο, φαίνεται ως να «ανήκουν» το ένα στο άλλο.
- Αρχή της Ομοιότητας: Δέχεται ως αξίωμα ότι υπάρχει η τάση τα παρόμοια μεταξύ τους οπτικά στοιχεία να ομαδοποιούνται, ενώ αποκλείονται τα ανόμοια στοιχεία, όπως αυτά καταχωρούνται ως έτσι από την οπτική αντίληψη.
- Αρχή της Συνέχειας ή Αρχή της Καλής Ακολουθίας: Η αρχή αυτή συνδέεται στενά με την ιδέα της Συμπλήρωσης/Τελείωσης. Πρόκειται για την τάση του εγκεφάλου να ομαδοποιεί αντικείμενα που μοιάζουν να ακολουθούν μια κοινή κατεύθυνση και πορεία. Για την αρχή της Συνέχειας, θεωρείται αξίωμα ότι τα οπτικά στοιχεία τείνουν να γίνονται αντιληπτά ως μέρος μιας ομάδας, όταν προχωρούν ακολουθώντας τη χαρακτηριστική κατεύθυνση εκείνων με τα οποία συνορεύουν.

Αρχή της φαινομενικής κίνησης

Στην περίπτωση των αρχών της Γειτνίασης, της Ομοιότητας και της Συνέχειας έχουμε την ομαδοποίηση μιας σειράς στοιχείων μέσα στο χώρο. Αντίθετα, η φαινομενική κίνηση είναι η οργάνωση των οπτικών στοιχείων στο χρόνο. Κινηματογραφικές ταινίες, animation ή ακόμη και μια απλή μετατόπιση, μεγέθυνση ή παραμόρφωση ενός αντικειμένου στο κουμπί ενός web site είναι παραδείγματα φαινομενικής κίνησης. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει κίνηση. Εκείνο που υπάρχει

είναι μια σειρά ομοιόμορφων στοιχείων που σε διαφορετικό χρόνο βρίσκονται σε κάποιο άλλο στάδιο. Ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται την κίνηση ως συνεχή, διότι του είναι πιο απλό, εύκολο και κατανοητό.

Η μελέτη της φαινομενικής κίνησης οφείλεται στον Wertheimer και το λεγόμενο phi-phenomenon. Το phi-phenomenon είναι μια αντιληπτική ψευδαίσθηση κατά την οποία παράγεται κίνηση από τη διαδοχή επιμέρους εικόνων. Ο Wertheimer έκανε ένα πείραμα στο οποίο χρησιμοποίησε δύο φώτα σποτ, τοποθετημένα σε μια απόσταση μισού περίπου μέτρου μεταξύ τους, που αναβόσβηναν σε διαφορετικό χρόνο. Τη στιγμή που το ένα ήταν αναμμένο, το άλλο ήταν κλειστό και αντίστροφα. Αποτέλεσμα ήταν οι θεατές του να πιστεύουν πως υπάρχει μόνο ένα φως που τρέχει δεξιά-αριστερά και όχι δύο ξεχωριστά. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί ένα δείγμα του πώς μπορεί να γίνεται αντιληπτή κίνηση, χωρίς πραγματικά να υπάρχει, αφού αυτό το φαινόμενο προκαλείται από διαστήματα ενέργειας-παύσης, δηλαδή χρονικής διαδοχής.

Αισθητηριακή Αντίληψη

Αίσθηση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας το σώμα συλλέγει πληροφορίες για το περιβάλλον του.

Αντίληψη είναι η λειτουργία της οργάνωσης και ερμηνείας της αισθητήριας πληροφορίας.

Τα θεμέλια των γνώσεων μας γύρω από την αισθητηριακή αντίληψη τέθηκαν στα εργαστήρια των ψυχολόγων της Gestalt. Από παρατηρήσεις στη φύση και εργαστηριακά πειράματα οι μορφολογικοί ψυχολόγοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντίληψη του ανθρώπου στηρίζεται σε κάτι πιο σύνθετο από μια φωτογραφική λήψη των ερεθισμάτων. Αυτό το κάτι άλλο το ονόμασαν Gestalt. Η βασική αρχή της μορφολογικής ψυχολογίας δέχεται ότι με την επενέργεια του Gestalt, το όλον είναι κάτι παραπάνω από το άθροισμα των στοιχείων που το αποτελούν. Οι ψυχολόγοι της Gestalt, επέστησαν την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας σε μια σειρά από αντιληπτικά προβλήματα που σχετίζονται με την όραση. Τόνισαν την τάση της ανθρώπινης αντίληψης να ομαδοποιεί τα αντικείμενα και να μετουσιώνει μια σειρά στοιχείων σε αντικείμενα. Έτσι, στην αναπαράσταση από ένα σκίτσο με λίγες πρόχειρες και ατελείς γραμμές οι άνθρωποι βλέπουν ένα πρόσωπο. Ο εγκέφαλος όχι μόνο συμπληρώνει όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, αλλά αντιλαμβάνεται και την έκφραση, το συναίσθημα και πολλά περισσότερα. Η πραγματική όραση, δηλαδή η αντίληψη, ενός αντικειμένου προϋποθέτει ένα πλήθος πληροφοριών. Γενικότερα προϋποθέτει μια γνώση αυτού του αντικειμένου. Αυτή αντλείται από την παρελθούσα εμπειρία μας και δεν περιορίζεται μόνο στην αίσθηση της όρασης. Αντίθετα, σε αυτήν αναμιγνύονται και οι υπόλοιπες αισθήσεις μας. Κατά συνέπεια τα αντικείμενα είναι πολύ περισσότερα από τα οπτικά ερεθίσματα: έχουν παρελθόν και μέλλον, γίνονται ενσαρκώσεις γνώσης (van der Helm 2014; Wagemans et al 2012).

Η ικανότητα του να βλέπουμε ένα αντικείμενο ως ένα όλον και όχι ως επιμέρους τμήματα, αποτελεί σημαντικό θέμα γνωστικής επεξεργασίας της πληροφορίας στα αυτιστικά άτομα. Ο φυσιολογικός εγκέφαλος «καλύπτει τα κενά» και έτσι είναι ικανός να «προβλέπει» την τελική εικόνα. Όταν ένα αυτιστικό άτομο καλείται να επεξεργαστεί πολλά ερεθίσματα ταυτόχρονα, του είναι δύσκολο να «τεμαχίσει» τη συνολική εικόνα

ή κατάσταση σε επιμέρους τμήματα με νόημα. Αντίθετα, το αυτιστικό άτομο μπορεί να εστιάσει σε μερικές επιμέρους πληροφορίες που θα του τραβήξουν περισσότερο το ενδιαφέρον και να απωλέσει την gestalt αντίληψη της κατάστασης, ή με άλλα λόγια, δεν μπορεί να δει το δάσος, αφού επικεντρώνεται στα δέντρα (Bogdashina 2008). Παράλληλα με τη θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής η θεωρία Gestalt υποδεικνύει ότι τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν ανικανότητα να ολοκληρώνουν τις λεπτομέρειες προς ένα «νοήμον» όλον, εστιάζουν στα επιμέρους τμήματα παρά στο σύνολο και η μνήμη συχνά ως μία εικόνα ανεμνήευτη και χωρίς επεξεργασία (Guberman 2017).

Θεωρία ροής (Flow theory)

Κατάσταση ροής είναι εκείνη η νοητική κατάσταση κατά την οποία το άτομο που εκτελεί μία δραστηριότητα είναι πλήρως απορροφημένο σε αυτήν και τελεί υπό ένα αίσθημα ενεργητικής εστίασης αλλά και ευχαρίστησης. Με άλλα λόγια, πρόκειται για μία κατάσταση συγκέντρωσης τόσο επικεντρωμένης που ισοδυναμεί απόλυτη απορρόφηση στη συγκεκριμένη δραστηριότητα. Ο όρος «ροή» περιγράφει τις περισσότερο ευχάριστες εμπειρίες μέσα στην ανθρώπινη δράση. Τέτοιες εμπειρίες αναδύονται σε κάθε περίπτωση ή τόπο όπου υπάρχει μία συνεχιζόμενη δραστηριότητα, όπως όταν υπάρχουν ξεκάθαροι στόχοι, άμεση ανταπόκριση και ικανοποιητική ισορροπία μεταξύ των δεξιοτήτων ενός ατόμου και της πρόκλησης που εμπεριέχει η δραστηριότητα (Csikszentmihalyi 1982; Moneta & Csikszentmihalyi 1996; Seligman & Csikszentmihalyi 2000).

Όταν οι άνθρωποι είναι σε κατάσταση ροής μετατοπίζονται σε μια κατάσταση ύπαρξης όπου είναι πλήρως απορροφημένοι από τη δραστηριότητά τους. Αυτή η εμπειρία χαρακτηρίζεται από σμίκρυνση του πεδίου αντίληψης, ώστε κάθε άσχετο ερέθισμα ή και σκέψη αποκλείονται. Επίσης, υπάρχει αίσθημα ελέγχου στο περιβάλλον.

Η εμπειρία της ροής έχει ενδογενή συσχέτιση με την κατάσταση και συγκεκριμένα με την αλληλεπίδραση μεταξύ των προσωπικών χαρακτηριστικών και των χαρακτηριστικών του περιβάλλοντος (Bonaiuto et al 2016). Η θεωρία ροής παίζει σημαντικό ρόλο στη μεθοδολογία σχεδίασης υποστηρικτικής τεχνολογίας (Riva et al 2004) και είναι γνωστό ότι η επίτευξη της κατάστασης ροής είναι ζωτικής σημασίας στην αυτό-ενεργοποίηση των αυτιστικών ατόμων, καθώς αυξάνει την αυτοεκτίμησή τους. Αυτό σημαίνει ότι η επίτευξη της κατάστασης ροής είναι ένας στόχος όταν σχεδιάζουμε για τα αυτιστικά άτομα.

Θεωρία της αισθητηριακής ολοκλήρωσης

Η θεωρία της αισθητηριακής ολοκλήρωσης είναι η εγγενής νευροβιολογική διαδικασία που αναφέρεται στην ανίχνευση, ολοκλήρωση, οργάνωση, αποκωδικοποίηση και χρήση της αισθητηριακής πληροφορίας/ερεθίσματος που βοηθά

ένα άτομο να αλληλοεπιδρά με το περιβάλλον του και αναπτύχθηκε κυρίως από την Dr. A. Jean Ayres.

Τα άτομα στα οποία η πληροφορία που λαμβάνουν οργανώνεται με ολοκληρωμένο τρόπο στον εγκέφαλο, παρουσιάζουν δυσλειτουργία της αισθητηριακής ολοκλήρωσης. Κατά συνέπεια, στα άτομα αυτά το περιβάλλον προκαλεί σύγχυση, εκνευρισμό ή ανικανότητα να συμμετέχουν και να ενεργούν κατάλληλα (Kilroy et al 2019).

Τα αυτιστικά άτομα συχνά παρουσιάζουν μη φυσιολογική ανταπόκριση στην εισερχόμενη από το περιβάλλον αισθητηριακή πληροφορία ή έχουν έλλειμμα στην αισθητηριακή ολοκλήρωση λόγω της ανικανότητας να οργανώσουν και να επεξεργαστούν σωστά και μονομιάς την πληροφορία (αισθητηριακά ερεθίσματα αφής, ακοής, όρασης κ.ά.) που λαμβάνουν από τις διάφορες αισθήσεις, με αποτέλεσμα προβλήματα στην τελική συμπεριφορά του ατόμου (Crane et al 2009; Wiggins et al 2009).

Αυτό μπορεί να εκδηλώνεται με δύο τρόπους:

- είτε με το να είναι τα άτομα αυτά υπερευαίσθητα (hyper-sensitive) στα διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα,
- είτε, αντίθετα, να παρουσιάζουν μειωμένη ή και πλήρως απαντητικότητα στα διάφορα ερεθίσματα του περιβάλλοντος (hypo-sensitive/under-reactive). Η γρήγορη εναλλαγή της προσοχής μεταξύ δύο διαφορετικών ερεθισμάτων είναι δύσκολη και η ανώμαλη αισθητηριακή επεξεργασία μπορεί να προκαλέσει στα άτομα με αυτισμό ασυνήθεις συμπεριφορές.

Η υπο-απαντητικότητα (hypo-sensitive) εκδηλώνεται ως μειωμένη ανταπόκριση στα αισθητηριακά ερεθίσματα, ως αυτά να περνούν απαρατήρητα ή ως οι αντίστοιχες αισθητηριακές οδοί να έχουν έλλειμμα. Ενίοτε αυτές οι περιπτώσεις χαρακτηρίζονται ως «sensory-seeking», με την έννοια ότι αναζητούν και δημιουργούν τις δικές τους αισθητηριακές εμπειρίες είτε για ευχαρίστηση, είτε για να μπλοκάρουν άλλα δυσάρεστα ερεθίσματα.

Αντιστρόφως, η υπερ-απαντητικότητα (hyper-sensitive) εκδηλώνεται ως αυξημένη, ταχεία και έντονη ανταπόκριση στα αισθητηριακά ερεθίσματα και τα άτομα νιώθουν σα να κατακλύζονται από το μέγεθος της εισερχόμενης αισθητηριακής πληροφορίας. Έντονοι ή ξαφνικοί ήχοι εκλαμβάνονται ως επώδυνοι σε αυτές τις περιπτώσεις (Marco et al 2011; Lane et al 2010).

Επίσης, είναι σύνηθες φαινόμενο τα αυτιστικά άτομα να μην μπορούν να χρησιμοποιήσουν ταυτόχρονα όλες τις αισθήσεις τους και όταν προσπαθούν να χρησιμοποιήσουν πληροφορίες από περισσότερες από μία αισθήσεις, να επισυμβαίνει αισθητηριακή υπερφόρτωση. Μερικές φορές τα άτομα αυτά αναζητούν ένα στήριγμα στο περιβάλλον τους: «Νιώθω πως χρειάζομαι κάτι το οποίο να είναι σταθερό, ακίνητο και αγκυροβολημένο μέσα σε έναν κόσμο ο οποίος ξαφνικά μπορεί να γίνει ολοκληρωτικά απρόβλεπτος». Τέλος, τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν μία επιβράδυνση στο να στρέψουν την προσοχή τους από οπτικά στα ακουστικά ερεθίσματα. Αναφορές από αυτιστικό άτομο λένε το εξής: «οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν έναν εγκέφαλο ο οποίος λειτουργεί σα φακός: μία περιοχή με υψηλή εστίαση και

μία ευρύτερη περιοχή με χαμηλότερου επιπέδου εστίαση. Το δικό μου μυαλό είναι περισσότερο σα δείκτης λείζερ, όπου ένα – και μάλιστα μικρό - είναι το σημείο το οποίο περισσότερο φωτίζεται (Schaaf et al 2014; Cascio et al 2016; Schauder & Bennetto 2016; Thye et al 2018).

Η γνωστή Temple Grandin, ούσα η ίδια αυτιστικό άτομο (με ιδιαίτερες ακαδημαϊκές επιδόσεις ωστόσο) γράφει στο βιβλίο της “The autistic brain”: «Προσωπικά κατατάσσω τα αυτιστικά άτομα με αισθητηριακής επεξεργασίας προβλήματα σε 3 κατηγορίες (Grandin & Panek 2014):

- Σε αυτά που αναζητούν αισθητηριακές εμπειρίες (sensory seeking): Πρόκειται για την κατηγορία των αυτιστικών που αναζητά αισθητηριακά ερεθίσματα. Βεβαίως, όλος ο πληθυσμός αναζητά αισθητηριακά ερεθίσματα: «τι γεύση έχει αυτό το κέικ; τι υφή έχει αυτό το ύφασμα; τι λένε οι άνθρωποι που κάθονται στο πίσω από εμένα κάθισμα του λεωφορείου;». Ωστόσο, τα αυτιστικά άτομα με αυτού του είδους τα αισθητηριακά προβλήματα αναζητούν το αισθητηριακό ερέθισμα διαρκώς και ποτέ δεν ικανοποιούνται. Μπορεί π.χ. να αναζητούν μετά μανίας δυνατή μουσική ή έντονη πίεση. Ενίοτε διεγείρονται και παράγουν αυτά τα αισθητηριακά ερεθίσματα που χρειάζονται με κούνημα, στριφογύρισμα, λίκνισμα, κινήσεις πεταρίσματος των χεριών ή παράγοντας θορύβους. Σε αυτήν την περίπτωση έχουμε τα άτομα με τις στερεοτυπίες.

Οι επόμενες δύο κατηγορίες ουσιαστικά αποτελούν υποκατηγορίες του αντίθετου πόλου της πρώτης κατηγορίας. Σε αυτές ανήκουν αυτιστικά άτομα που αντί να αναζητούν και να προκαλούν μόνα τους αισθητηριακές εμπειρίες, απαντούν σε αυτόκλητα ερεθίσματα, με τους κάτωθι δύο τρόπους:

- Αισθητηριακή υπερ-απαντητικότητα (sensory over-responsiveness): πρόκειται για τα άτομα που είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στην είσοδο ενός αισθητηριακού ερεθίσματος: δεν μπορούν να ανεχθούν μια μυρωδιά, δεν μπορούν να παρευρεθούν σε εστιατόριο με θόρυβο, δεν μπορούν να φάνε ορισμένα φαγητά, δεν μπορούν να φορέσουν ορισμένα είδη υφασμάτων, κ.ά.
- Αισθητηριακή υπο-απαντητικότητα (sensory under-responsiveness): σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν άτομα με πτωχή ή παντελή έλλειψη ανταπόκρισης σε συνήθη ερεθίσματα. Για παράδειγμα, μπορεί να μην ανταποκρίνονται στην κλήση του ονόματός τους (ενώ η ακουστική τους οδός είναι ακέραιη) ή μπορεί να μην ανταποκρίνονται σε επώδυνα ερεθίσματα.

Ορισμένοι μελετητές θεωρούν ότι η υπερ-απαντητικότητα και η υπο-απαντητικότητα μπορεί να συνυπάρχουν στο ίδιο αυτιστικό παιδί-για παράδειγμα ένα άτομο μπορεί να ακούει ψιθύρους ενώ ταυτόχρονα αγνοεί έναν πολύ δυνατό κρότο (Lane et al 2010) και άλλοι (Grandin & Panek 2014) θεωρούν ότι η υπερ και η υπο-απαντητικότητα ουσιαστικά αποτελούν εκφάνσεις του ίδιου πράγματος: δύο είδη εξωτερικής αντίδρασης ως απάντησης στο ίδιο φαινόμενο: την περισσή πληροφορία (sensory overload-too much information).

Ενδεχομένως η υπερ-απαντητικότητα να είναι το πρώτο στάδιο και σταδιακά να δίνει τη θέση της στην υπο-απαντητικότητα, ως άμυνα-όταν ο κόσμος μοιάζει τόσο απειλητικός για το άτομο, το τελευταίο αποφασίζει να διακόψει την επικοινωνία του με αυτόν.

Αυτή η τελευταία ιδέα έχει μερικές συνέπειες για τη θεωρία του νου (Gandin & Panek 2014): όταν υπάρχει αισθητηριακή υπερφόρτωση του εγκεφάλου, η περιοχή που περισσότερο επηρεάζεται είναι η αμυγδαλή (η αμυγδαλή του εγκεφάλου σχετίζεται με τα συναισθήματα, συμπεριλαμβανομένου του φόβου). Τότε ορισμένες συμπεριφορές που δείχνουν αντικοινωνικές, στην πραγματικότητα δεν είναι. Η κοινωνική απόσυρση δεν είναι το αποτέλεσμα έλλειψης συμπόνιας ή ενσυναίσθησης, αλλά το αποτέλεσμα της αντίληψης ενός περιβάλλοντος έντονου ή/και επώδυνου ακόμα. Συμπεριφορά που εκ πρώτης όψης εξωτερικά μοιάζει να είναι αντικοινωνική, ουσιαστικά αποτελεί έκφραση φόβου.

Ειδικότερα, ως προς τις διάφορες αισθήσεις ισχύουν τα κάτωθι για τα αυτιστικά άτομα:

Απτικά ερεθίσματα

Η αίσθηση της αφής φαίνεται να εμφανίζεται κατά την ενδομήτρια ζωή (περίπου στους 4 μήνες ενδομήτριας ζωής) και είναι η πρώτη από τις αισθήσεις που αναπτύσσονται (Ayres 1979). Το δέρμα είναι το προστατευτικό περίβλημα που διαφοροποιεί το εσωτερικό από το εξωτερικό, το όριο που εξασφαλίζει τη σωματική ακεραιότητα, ρυθμίζει τις ανταλλαγές και συνδέει μεταξύ τους τα διάφορα μέρη του σώματος σε ένα «ενοποιημένο σύνολο». Εξάλλου, η φράση «αλλάζω πετσί» σημαίνει ξαναβρίσκω την πραγματική προσωπικότητά μου. Η λειτουργία της αφής μας βοηθά στο να διακρίνουμε αυτά που αγγίζουμε, αλλά μας προστατεύει, επίσης, και μας βοηθά να αποφύγουμε ενδεχόμενες δυσάρεστες ή επικίνδυνες καταστάσεις. Με την αφή, επίσης, σχετίζονται τα αισθήματα της πίεσης, της θερμοκρασίας, του πόνου και της ευχαρίστησης. Προβλήματα στο απτικό σύστημα οδηγούν σε προβλήματα στη γλώσσα και τις γνωστικές λειτουργίες.

Η αίσθηση της αφής περιλαμβάνει οντογενετικά δύο υποσυστήματα: α) το σύστημα απτικής άμυνας ή αμυντικότητα: είναι το παλαιότερο σύστημα και είναι αναγκαίο για την επιβίωση του νεογνού. Το σύστημα απτικής άμυνας είναι η αιτία που ακουστικά, απτικά, οσφρητικά ερεθίσματα ερμηνεύονται ως ζημιογόνα και οδυνηρά. Δηλαδή, τα απτικά ερεθίσματα ερμηνεύονται ως κίνδυνος και το άτομο αντιδρά με τη μορφή αμυντικών κινήσεων ή φυγής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες και με την πάροδο του χρόνου το σύστημα απτικής άμυνας σταδιακά εξασθενίζει και δίνει τη θέση του στο β) διαφοροποιημένο απτικό σύστημα. Αν, για ποικίλους λόγους, επικρατήσει το σύστημα απτικής άμυνας, προκύπτουν διαταραχές όχι μόνο στην απτική αντίληψη, αλλά και τη γενικότερη σωματική, ψυχική και πνευματική εξέλιξη του ατόμου.

Ένα αυτιστικό παιδί δεν μπορεί να προσδιορίσει το χάδι και το άγγιγμα. Το παιδί μπορεί να μην ανέχεται να το αγγίζει η μητέρα του και αυτό αποτελεί ένα πρώτα αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά της αυτιστικής διαταραχής. Ενίοτε, δυσανασχετεί όταν κάποιος το χαϊδεύει και συχνά μπορεί να γίνεται επιθετικό στην προσπάθειά του να αποφύγει την επαφή καθώς τη βιώνει ως επώδυνο ερέθισμα. Οι υφές των ρούχων πολύ συχνά είναι ιδιαίτερα ενοχλητικές στα αυτιστικά παιδιά. Κάτι το οποίο είναι απλή ρουτίνα για τους περισσότερους ανθρώπους, όπως το να φορούν ρούχα το πρωί, για το αυτιστικό άτομο γίνεται επώδυνη εμπειρία. Πολύ συχνά η υφή του φαγητού παίζει πιο σημαντικό ρόλο από τη γεύση ή τη μυρωδιά του. Υπάρχουν αναφορές αυτιστικών ατόμων που περιγράφουν το αίσθημα φαγούρας ως πύρινο αίσθημα ή ότι το

καλοκαιρινό αεράκι στο δέρμα δημιουργεί έντονη ενόχληση. Εξαιτίας αυτής της υπερευαισθησίας στο απτικό σύστημα τα αυτιστικά άτομα οδηγούνται στην αυτοαπομόνωση, ή τη γενική διέγερση, τη διάσπαση προσοχής και την υπερκινητικότητα. Μέρος των συμπεριφορικών θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτόν τον τομέα είναι το σκληρό μασάζ, τα πλαίσια με τις μικρές μπάλες όπου το παιδί βυθίζεται μέσα σε αυτές, τα μαξιλάρια στα οποία στριμώνχεται και του ασκούν μία σταθερή πίεση. Φαίνεται ότι η σταθερή επαφή, σε αντίθεση με το ελαφρύ άγγιγμα-που το θεωρούν επώδυνο-τα βοηθά.

Ακοή & Αιθουσαίο Σύστημα

Η ακοή βοηθά στο να γίνονται αντιληπτά τα ακουστικά ερεθίσματα και να εντοπίζεται η προέλευσή τους αλλά και στο να προσανατολίζεται το άτομο στο περιβάλλον. Τα αυτιστικά παιδιά συχνά παραμένουν απαθή σε θορύβους του περιβάλλοντός τους, καθώς έχουν την τάση να αφήνουν ασύνδετες τις ηχητικές πληροφορίες που προσλαμβάνουν. Άλλοτε πάλι, δείχνουν υπερευαισθησία σε συγκεκριμένους ήχους, όπως η μουσική ή ο ήχος του νερού, κ.ά. και κλείνουν τα αυτιά τους. Αυτές οι ιδιαιτερότητες οδηγούν σε γνωστικά και συναισθηματικά αναπτυξιακά προβλήματα.

Επίσης, το αιθουσαίο σύστημα, που αναφέρεται σε δομές που βρίσκονται ανατομικά στο εσωτερικό του αυτιού μας και σχετίζεται με την ικανότητα προσανατολισμού και διάφορες κινητικές δραστηριότητες, μπορεί να δυσλειτουργεί στα αυτιστικά παιδιά. Ως αποτέλεσμα τα παιδιά αυτά μπορεί να παρουσιάζουν περιορισμένη συμπεριφορά προσανατολισμού ή να αποφεύγουν δραστηριότητες όπως οι κούνιες, η τσουλήθρα, οι σκάλες γιατί τις φοβούνται.

Όραση

Τα αυτιστικά παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν αδιαφορία σε οπτικά ερεθίσματα (π.χ. τρέχουν προς εμπόδια και δεν κάνουν προσπάθεια να τα αποφύγουν) ή αντίθετα, υπερευαισθησία σε αυτά (π.χ. αντιδρούν έντονα ακόμη και σε μικρές αλλαγές που παρατηρούνται σε οικείους τους χώρους, καθώς και σε αλλαγές στο φωτισμό). Από την άλλη, μπορούν να διακρίνουν με άνεση οπτικές λεπτομέρειες και αυτό είναι εμφανές σε δραστηριότητες όπως τα παζλ. Ωστόσο, όπως και στην περίπτωση του ήχου, αφήνουν ασύνδετες τις οπτικές πληροφορίες που προσλαμβάνουν. Επίσης, πολύ συχνά χρησιμοποιούν την περιφερική τους όραση: δεν κοιτούν ευθέως ένα αντικείμενο, αλλά το παρατηρούν με τη γωνία του ματιού τους, χρησιμοποιώντας το περιφερικό τους πεδίο. Αυτό το φαινόμενο έχει οριστεί ως «μάτια που μπορούν να δουν χωρίς να κοιτάζουν».

Ιδιοδεκτικότητα

Το ιδιοδεκτικό σύστημα μας βοηθά να αντιληφθούμε τη θέση του σώματός μας μέσα στο χώρο και την αίσθηση της κίνησης των μελών μας επίσης. Πρόκειται για σύστημα που αφορά στους μύες, τις αρθρώσεις και τους τένοντες που στέλνουν μηνύματα προς τον εγκέφαλο για το πώς θα καθίσουμε σωστά σε μία καρέκλα, πώς θα κατεβούμε μία σκάλα, πώς θα χειριστούμε τα χέρια μας για διάφορες λειτουργίες, όπως το να φάμε, ή να κουμπώσουμε το μπουφάν μας. Η ακεραιότητα του ιδιοδεκτικού

συστήματος είναι απαραίτητη για την προσαρμογή του οργανισμού στις διάφορες καταστάσεις.

Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν συχνά δυσλειτουργία του ιδιοδεκτικού συστήματος, με αποτέλεσμα να μην έχουν αντίληψη του σώματός τους στο χώρο, να είναι αδέξια, να πέφτουν συχνά ή να λαμβάνουν περίεργη στάση σώματος. Επίσης, μπορεί να μην είναι ικανά να χειριστούν μικρά αντικείμενα (διαταραχή λεπτής κινητικότητας) ή να αποφεύγουν νέες κινητικές δραστηριότητες. Όλοι αυτοί οι τομείς αποτελούν στόχους θεραπευτικής παρέμβασης για τα αυτιστικά παιδιά στα διάφορα συμπεριφορικά και εκπαιδευτικά προγράμματα.

Πόνος

Ως ουδός πόνου ορίζεται η ένταση του ερεθίσματος που απαιτείται για την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων του κάθε ατόμου και διαφέρει από άτομο σε άτομο, πιθανώς λόγω γενετικών αιτιών.

Τα αυτιστικά άτομα μπορεί να έχουν υψηλό ουδό πόνου (αυξημένο κατώφλι για τον ουδό του πόνου), δηλαδή, μειωμένη αίσθηση πόνου ή μειωμένη αντίδραση σε αυτόν (διαταραχή στην έκφραση του πόνου) (Tordjman et al 2009). Ενδέχεται να υπάρχει δυσκολία στην έκφραση του πόνου ή η αντίδραση στον πόνο μπορεί να είναι καθυστερημένη ή και παντελώς απύσχα. Επίσης, ενδογενείς πόνοι (π.χ. κεφαλαλγία) μπορεί να βιώνονται με εντονότερο τρόπο σε σχέση με εξωτερικούς πόνους, ενώ συχνά παρατηρείται τα διαφορετικά μέρη του σώματος να δείχνουν διαφορετική ευαισθησία στον πόνο.

Στοιχεία που συνηγορούν στα παραπάνω είναι και εκείνα που αναφέρουν ότι η χορήγηση οπιοειδών σε βρέφη πειραματόζωα οδηγεί σε συμπεριφορά που εμπεριέχει αυτιστικά χαρακτηριστικά. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι αυτιστικά παιδιά και παιδιά που είχαν εκτεθεί σε οπιοειδή κατά την ενδομήτρια ζωή συχνά έχουν παρόμοια ιατρικά προβλήματα, όπως σπασμούς, σιτιστικά και άλλα προβλήματα, ενώ ενίοτε τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα β-ενδορφίνης στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επίσης, η βραχυπρόθεσμη χορήγηση ναλτρεξόνης και ναλοξόνης, που μπλοκάρουν τους μ-υποδοχείς οπιοειδών έχει δείξει ότι προκαλεί βελτίωση της υπερκινητικότητας, των στερεοτυπιών και της κοινωνικής απόσυρσης σε ορισμένα τουλάχιστον αυτιστικά παιδιά (Leboyer et al 1990).

Θεωρία του «εντατικοποιημένου κόσμου» (Intense World Syndrome) και σχετικές θεωρίες

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, τα αυτιστικά άτομα υποφέρουν από υπερβολική επεξεργασία στο επίπεδο των νευρωνικών δικτύων, με αποτέλεσμα ο κόσμος να καθίσταται «επώδυνος» για αυτά. Θεωρείται ότι η αυτιστική διαταραχή κυβερνάται από υπερβολικά έντονες αντιδράσεις σε διάφορα ερεθίσματα. Αυτές οι υπερβολικές αντιδράσεις οδηγούν τον εγκέφαλο σε μια υπερβολικά επιλεκτική κατάσταση, η οποία επαυξάνεται περαιτέρω από άλλες συναισθηματικές εμπειρίες και τραύματα.

Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική και με εμμονή επεξεργασία τμημάτων πληροφορίας και των εν γένει νευρικών ερεθισμάτων, που λαμβάνονται από τον κόσμο και το περιβάλλον γενικότερα και τελικά σε ακούσια και συστηματική αποσύνδεση του αυτιστικού από ό,τι δημιουργεί έναν κόσμο «επώδυνα εντατικοποιημένο» για αυτόν (intense world).

Το αποτέλεσμα είναι το αυτιστικό άτομο να εγκλωβίζεται σε ένα περιορισμένο μεν (μικρού εύρους ασφαλείς συμπεριφορικές ρουτίνες, οι οποίες επαναλαμβάνονται με εμμονή-στερεοτυπίες), ασφαλή δε, εσωτερικό κόσμο με ελάχιστες υπερβολές και εκπλήξεις (Markram et al 2007; Markram & Markram 2010). «Φανταστείτε έναν κόσμο όπου κάθε ήχος μοιάζει με σφυριά, κάθε φωτεινό ερέθισμα μοιάζει με εκτυφλωτικό φως, τα ρούχα έχουν την υφή του γυαλόχαρτου και ακόμη και το οικείο πρόσωπο της μητέρας φαίνεται ως ένα συνονθύλευμα από τρομακτικά και ασύνδετα μέρη. Πρόκειται για εγκεφάλους που είναι υπερβολικά φορτισμένοι ενεργειακά-*supercharged brains*», αναφέρουν οι ίδιοι ερευνητές.

Πειράματα σε ποντίκια που ανατράφηκαν σε ένα πλούσιο σε ερεθίσματα αλλά προβλέψιμο περιβάλλον, ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν αυτιστικά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, τα αυτιστικά συμπτώματα είναι το αποτέλεσμα των ανθρώπων που εκβιάζονται να αναπτύξουν στρατηγικές ώστε να αποφύγουν αποτελεσματικά την ένταση και τον πόνο.

Η θεωρία του «συνδρόμου του έντονου/ευαίσθητου κόσμου» για τον αυτισμό προτείνει ότι το αυτιστικό άτομο είναι ένα άτομο με αξιοσημείωτες και αρκετά άνω του μέσου όρου ικανότητες, λόγω της αυξημένης αντίληψης, προσοχής και μνήμης που επιδεικνύει ('*hyper-functional and supercharged brains*').

Τα αυτιστικά χαρακτηριστικά προκύπτουν από την υπερ-συνδεσιμότητα και την υπερ-πλαστικότητα των νευρωνικών μικρο-δικτύων που παρατηρούνται χωρίς κατά τη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και οδηγούν στην έντονη αισθητηριακή επεξεργασία και τη συναισθηματική υπερέκφραση. Στην πραγματικότητα, αυτό το αυξημένο επίπεδο λειτουργικότητας είναι εκείνο που εξασθενεί τελικά το άτομο.

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, συνεπώς, η αυτιστική διαταραχή δεν αποτελεί μία διαταραχή ελλείμματος, αλλά μία διαταραχή περίσσειας και υπερ-λειτουργικότητας, την οποία το άτομο δεν μπορεί να διαχειριστεί και αναπτύσσει τα σχετικά συμπτώματα.

Η οπτική της αυξημένης λειτουργικότητας προσφέρει ελπίδες για νέες φαρμακευτικές θεραπείες αλλά και για νέους τύπους συμπεριφορικών παρεμβάσεων στην αυτιστική διαταραχή. Για παράδειγμα, ενώ τα πιο πολύ συνταγογραφούμενα φάρμακα για τον αυτισμό προσπαθούν να αυξήσουν τη νευρωνική και γνωστική λειτουργία, η συγκεκριμένη θεωρία προτείνει ότι ο αυτιστικός εγκέφαλος χρειάζεται να «ησυχάσει», να μάθει να επιβραδύνει τις γνωστικές του διαδικασίες με σκοπό να επαναπροσδιορίσει τη λειτουργικότητά του. Από την άλλη, η αυξημένη πλαστικότητα προσφέρει μία μεγάλη ευκαιρία στις συμπεριφορικές θεραπείες και τις θεραπείες αποκατάστασης οι οποίες βασίζονται στις προσεγγίσεις θετικής ανταμοιβής, ώστε τελικά να αποκαλυφθούν τα ικανά και χαρισματικά αυτιστικά άτομα.

Σε συγχρονισμό με αυτή τη θεωρία είναι και η οπτική ότι τα αυτιστικά ζουν σε έναν «κόσμο που μεταβάλλεται ταχύτατα»: δεν μπορούν να παρακολουθήσουν και να

ακολουθήσουν τι συμβαίνει γύρω τους, με αποτέλεσμα να αποσύρονται από το περιβάλλον τους. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην πολυσυστηματική εγκεφαλική δυσλειτουργία σε επίπεδο συνδεσιμότητας και συγχρονικότητας. Ουσιαστικά πρόκειται για αύξηση ή μείωση στη λειτουργική συνδεσιμότητα και το νευρωνικό συγχρονισμό μεταξύ πολλαπλών νευρο-λειτουργικών περιοχών και μονοπατιών. Αν ο εγκέφαλος λαμβάνει υπερβολική αισθητηριακή πληροφόρηση, ο ενεργών εαυτός παρουσιάζεται ως να υπο-ανταποκρίνεται, ωστόσο ο σκεπτόμενος εαυτός μάλλον νιώθει κατακλυσμένος από την πληροφορία. Ευρήματα από τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) αλλά και από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποστηρίζουν αυτές τις υποθέσεις (Gepner & Feron; Gomot & Wicker 2012).

Τα αυτιστικά άτομα δεν μπορούν να παρακολουθήσουν ότι συμβαίνει γύρω τους, έτσι αποσύρονται από το περιβάλλον. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι αδύνατο να ανταποκριθούν σε όλες τις πληροφορίες που λαμβάνουν, έτσι επιλέγουν να δώσουν προτεραιότητα στο τι θα λάβουν και πως. Για παράδειγμα, σε μια οπτική και ακουστική δραστηριότητα μπορεί ασυνείδητα να επιλέξουν να ανταποκριθούν σε ένα από τα δύο σκέλη. Το μήνυμα είναι ότι αν ο εγκέφαλος λαμβάνει τόσο πολύ αισθητηριακή πληροφορία, ο ενεργός εαυτός (acting self) εύκολα φαίνεται να υπο-ανταποκρίνεται, ωστόσο ο σκεπτόμενος εαυτός (thinking self) νιώθει κατακλυσμένος και εξουθενωμένος από την πληροφόρηση (Gepner & Feron 2009).

Η συγγραφέας και αυτιστικό άτομο η ίδια Donna Williams αναφέρει: «η συνεχής αλλαγή των πραγμάτων γύρω μου είναι σα να μη μου δίνει την ευκαιρία να προετοιμάσω τον εαυτό μου για αυτές. Η φράση που αγαπώ είναι: “stop the world, I want to get off”». Αλλού αναφέρει η ίδια ότι ένας τρόπος να επιβραδύνει τον τρόπο λειτουργίας του γρήγορα εναλλασσόμενου κόσμου γύρω της είναι να ανοιγοκλείνει έντονα τα μάτια της ή να ανοιγοκλείνει τα φώτα.

Ένα από τα κύρια συμπτώματα των αυτιστικών ατόμων είναι η ανικανότητά τους να κατανοούν τις εκφράσεις του προσώπου. Σειρά μελετών έχει δείξει ότι όταν τα αυτιστικά παιδιά παρακολουθούσαν εκφράσεις προσώπων στην οθόνη με αργό ρυθμό video, τις κατανοούσαν στον ίδιο βαθμό όπως και τα συνομήλικά τους φυσιολογικής νευροαναπτυξιακής εξέλιξης παιδιά. Κατά παρόμοιο τρόπο, φάνηκε ότι τα αυτιστικά παιδιά μπορούσαν να αναγνωρίσουν και να μιμηθούν αυτόβουλα κινήσεις και ήχους ή φωνήματα, όταν η παρουσίαση γινόταν με αργό ρυθμό (Gepner & Feron 2009; Gepner et al 2001; Tardif et al 2007).

Μονοτροπισμός και εκλεκτικότητα ερεθίσματος

Μονοτροπισμός είναι η γνωστική εκείνη στρατηγική η οποία υποτίθεται ότι είναι κυρίαρχο υποκείμενο χαρακτηριστικό του αυτισμού.

Ο «μονοτροπικός εγκέφαλος» είναι ο εγκέφαλος που εστιάζει την προσοχή σε περιορισμένο κάθε φορά αριθμό ενδιαφερόντων, με αποτέλεσμα να «χάνει» πτυχές της πραγματικότητας που βρίσκονται εκτός του εύρους προσοχής του (Murray et al 2005).

Υποτίθεται ότι η δυνατότητα προσοχής φυσιολογικά κατανέμεται και είναι σε μεγάλο βαθμό γενετικά καθορισμένη: υπάρχουν τα άτομα με την ευρεία χρήση της προσοχής και εκείνα που συγκεντρώνουν την προσοχή τους σε περιορισμένο αριθμό ενδιαφερόντων. Εκείνα τα άτομα που βρίσκονται στο άκρο αυτού του φάσματος και εστιάζουν ισχυρά σε ορισμένα πράγματα είναι αυτά που συχνά διαγιγνώσκονται εντός του αυτιστικού φάσματος. Η κοινωνική αλληλεπίδραση, η χρήση της γλώσσας και η μετατόπιση της προσοχής είναι δεξιότητες που απαιτούν ικανότητα διευρυμένης προσοχής και αναστέλλονται όταν η τα όρια της προσοχής στενεύουν (Murray et al 2005; Greenaway & Plaisted 2005).

Επίσης, ο μονοτροπισμός εξηγεί και τις δυσκολίες αισθητηριακής ολοκλήρωσης που παρουσιάζουν πολλά αυτιστικά άτομα: η θεωρία αυτή προτείνει ότι στον αυτισμό παρατηρείται ένα αυξημένο επίπεδο εγρήγορσης για φαινόμενα που εντάσσονται εντός του εύρους των ενδιαφερόντων και της προσοχής του ατόμου, ενώ, αντίθετα, παρατηρείται μειωμένο επίπεδο ευαισθησίας για θέματα εκτός του εύρους αυτού. Η αναγνώριση των άλλων επισυμβαίνει μόνο εφόσον αυτοί οι άλλοι εκπληρώνουν το κριτήριο να εντάσσονται στο πλαίσιο των ενδιαφερόντων του αυτιστικού ατόμου. Διαφορετικά, η ύπαρξη των άλλων δεν καταγράφεται καν. Η «μονοτροπική» θεώρηση του κόσμου οδηγεί σε μια αποσπασματική αντίληψη του τελευταίου και από την άποψη αυτή είναι πραγματικό να δημιουργούνται και να κατανοούνται οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, οδηγώντας τελικά προς τις δυσκολίες που προκύπτουν από τα ελλείμματα της θεωρίας του νου.

Ερευνητές (Lovaas et al 1971) έχουν περιγράψει το φαινόμενο της εστίασης της προσοχής σε ένα θέμα ή αντικείμενο, ενώ άλλες πτυχές μεροληπτικά αποκλείονται ή αγνοούνται ως «υπερ-εκλεκτικότητα ερεθίσματος» (stimulus overselectivity) ή «οπτική σήραγγας» (tunnel vision).

Η έννοια της υπερ-εκλεκτικότητας του ερεθίσματος έχει ελεγχθεί στα αυτιστικά παιδιά με την εξής δοκιμασία: ζητείται από κάθε παιδί να πιέσει ένα μοχλό όσο γρηγορότερα μπορεί, καθώς τρία διαφορετικά ερεθίσματα παρουσιάζονται την ίδια χρονική στιγμή (π.χ. φωτεινό ερέθισμα, ακουστικό ερέθισμα και απτικό ερέθισμα). Μία ανταμοιβή προς το παιδί ακολουθεί αφότου το τελευταίο πιέσει το μοχλό. Στη συνέχεια, τα τρία είδη των ερεθισμάτων παρουσιάζονται μεμονωμένα. Τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι τα παιδιά πιέζουν το μοχλό όταν μόνο ένα από τα τρία ερεθίσματα παρουσιάζεται. Για παράδειγμα, ένα παιδί πιέζει το μοχλό όταν το φωτεινό ερέθισμα παρουσιάζεται, αλλά όχι όταν το ηχητικό ερέθισμα παρουσιάστηκε μόνο του, ούτε όταν το απτικό ερέθισμα εμφανίστηκε επίσης μόνο του. Οι ερευνητές θεωρούν ότι κατά την αρχική φάση της γνωστικής διαδικασίας το αυτιστικό παιδί παρακολουθεί μόνο μία μόνο και όχι και τις τρεις εκδοχές του σύνθετου ερεθίσματος.

Η έννοια της ανταπόκρισης σε μία μόνο εκδοχή/διάσταση (από τις πολλές) ενός αντικειμένου καθιστά δύσκολη την αντίληψη του κόσμου και της πραγματικότητας εκ μέρους του αυτιστικού ατόμου. Για παράδειγμα, αν ένα αυτιστικό παιδί πρόκειται να διδαχθεί να ξεχωρίζει ένα μπουκάλι από ένα ποτήρι, το παιδί μπορεί να εστιάσει στην υφή/σύσταση ή στο χρώμα παρά στο σχήμα. Σε αυτήν την περίπτωση, το παιδί θα βιώσει δυσκολία στην προσπάθεια να τα ξεχωρίσει.

Ενώ δε γνωρίζουμε γιατί τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν αυτή την εστιακή προσοχή, είναι πιθανό ότι έχουν γεννηθεί με υπερ-ανεπτυγμένες αισθήσεις οι οποίες απαιτούν φιλτράρισμα και ένα είδος διαλογής (με το να εστιάζουν σε μια πτυχή/εκδοχή κάθε φορά) ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπερφόρτωσης.

Για να βοηθηθούν τα αυτιστικά άτομα ως προς την κατανόηση του κόσμου και την πλοήγησή του σε αυτόν, προτείνονται κάποια βήματα, τα οποία είναι τα κάτωθι (Bonaiuto et al 2016):

- Αύξηση των συνδέσεων με τους άλλους ανθρώπους σε συνδυασμό με τα ενδιαφέροντα του παιδιού.
- Επιτρέπουμε στα παιδιά να κυνηγούν τα ενδιαφέροντά τους και έτσι να αυξάνουν την κατανόησή τους.
- Βελτίωση της κατανόησης με σκοπό τη διόρθωση λανθασμένων ή τμηματικών συνδέσεων.
- Κάνουμε τα καθήκοντα περισσότερο εφικτά μειώνοντας τον αριθμό και την πολυπλοκότητά τους.
- Κάνουμε τα καθήκοντα και τις συνδέσεις να έχουν περισσότερο νόημα.

Επίσης, είναι σημαντικό να βοηθάμε τα αυτιστικά άτομα να κατευθύνουν την προσοχή τους σε σχετικές εκδοχές ενός αντικειμένου ή του περιβάλλοντος. Για παράδειγμα, όταν διδάσκουμε ένα αυτιστικό παιδί να επιλέγει ένα πορτοκάλι από μία τσάντα με μήλα και αχλάδια, το παιδί θα πρέπει να καθοδηγηθεί να προσέχει το χρώμα και την υφή/σύσταση. Αντίθετα, όταν διδάσκουμε το παιδί για τα οχήματα, θα πρέπει να κατευθύνουμε την προσοχή του στο χρώμα και το σχήμα (Lovaas et al 1971).

Θεωρία της κοινωνικής μάθησης

Μάθηση είναι η τροποποίηση της συμπεριφοράς (behaviorism). Η μάθηση είναι ένα φαινόμενο που συνδέεται με τη διατήρηση και εξέλιξη της ίδιας της ζωής. Όπως συμβαίνει με κάθε ζωντανό οργανισμό να μπορεί να προσαρμόζεται στις συνθήκες του περιβάλλοντος, έτσι και ο άνθρωπος έχει την ικανότητα με τις πληροφορίες που αποκτά και στη συνέχεια αξιοποιεί, να προσαρμόζεται στο κοινωνικό του περιβάλλον. Ακριβώς η διαδικασία της απόκτησης, συγκράτησης και χρησιμοποίησης πληροφοριών συγκροτεί τη μάθηση.

Κατά τον Saunders, μάθηση είναι η απόκτηση και η διατήρηση γνώσεων και τρόπων σκέψης έτσι ώστε να είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν αυτές με χρήσιμο τρόπο μετά τον τερματισμό της αρχικής πρόσληψης (Saunders 1990).

Σύμφωνα με τον Gagne, μάθηση είναι η διαδικασία που υποβοηθά τους οργανισμούς να τροποποιήσουν και να αλλάξουν τη συμπεριφορά τους σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα και με ένα μάλλον μόνιμο τρόπο, έτσι ώστε η ίδια τροποποίηση ή αλλαγή να μη χρειαστεί να συμβεί ξανά σε κάθε νέα ανάλογη περίπτωση (Gagne 1975). Αυτός θεωρείται ο πληρέστερος ορισμός της μάθησης.

Αυτή η αλλαγή ή τροποποίηση γίνεται αντιληπτή από τους άλλους, αλλά και από το ίδιο το άτομο που μαθαίνει, αφού όταν συντελεστεί η μάθηση, θα είναι σε θέση

να εκτελεί ορισμένες πράξεις (π.χ. να διαβάζει, να γράφει, να λύνει ασκήσεις, να χρησιμοποιεί προγραμματιστικά εργαλεία, κ.ά.) που δεν μπορούσε προηγουμένως. Επομένως, σύμφωνα με τα παραπάνω, η μάθηση συντελείται όταν κατανοούμε κάτι που δεν κατείχαμε προηγουμένως, και όταν μπορούμε να διατηρήσουμε την αντίληψη αυτή κατά τρόπο που να μας επιτρέπει την εφαρμογή σε νέες καταστάσεις. Ως εκ τούτου τα 3 βασικά στοιχεία της γνώσης είναι: η απόκτηση, η διατήρηση και η μεταβίβαση.

Το κάθε άτομο αποτελεί μια ξεχωριστή προσωπικότητα και παρότι η σχέση ερέθισμα-ανταπόκριση είναι βασική για όλους, υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν τον τρόπο και το βαθμό μάθησης τους καθενός: ηλικία, νοημοσύνη, κίνητρα, ενεργή συμμετοχή του ατόμου, σχετική προηγούμενη εμπειρία. Αυτή η διαφοροποίηση στον τρόπο εκμάθησης του ατόμου, οδήγησε στην ανάπτυξη διαφορετικών θεωριών μάθησης από πολύ νωρίς. Παρότι έχουν αναπτυχθεί τόσες θεωρίες και παρά την πληθώρα μελετών από αξιόλογους ερευνητές, δεν υπάρχει μία θεωρία μάθησης κοινά αποδεκτή.

Παρακάτω θα δοθούν τα βασικά στοιχεία της θεωρίας της κοινωνικής μάθησης του Bandura, μία θεωρία που έχει να προσφέρει στη μελέτη του αυτισμού, καθώς δίνει έμφαση στη μίμηση και την παρατήρηση για την κατάκτηση της μάθησης.

Θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Bandura

Η θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Bandura δίνει έμφαση στη σημασία της παρατήρησης και της μοντελοποίησης της συμπεριφοράς, της στάσης και των συναισθηματικών αντιδράσεων των άλλων, όπως η μίμηση. Ειδικότερα, ο Bandura αναφέρει πως η μάθηση θα μπορούσε να είναι εξαιρετικά κοπιώδης, αν όχι επικίνδυνη, αν οι άνθρωποι έπρεπε να στηριχθούν αποκλειστικά στα αποτελέσματα των δικών τους πράξεων προκειμένου να ενημερωθούν για το τι πρέπει να κάνουν. Ευτυχώς, η πλειονότητα της ανθρώπινης συμπεριφοράς μαθαίνεται με την παρατήρηση μέσω της μοντελοποίησης: παρατηρώντας τους άλλους μαθαίνει κανείς πώς σχηματίζονται νέες συμπεριφορές και αργότερα αυτή η κωδικοποιημένη πληροφορία χρησιμεύει ως οδηγός για δράση (Bandura 1977; Bandura 1989). Η θεωρία της κοινωνικής μάθησης εξηγεί την ανθρώπινη συμπεριφορά με όρους συνεχούς ανταποδοτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ γνωστικών, συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων.

Οι διεργασίες που αποτελούν τα συστατικά της μάθησης μέσω παρατήρησης είναι:

- Η προσοχή, που περιλαμβάνει τα μοντελοποιημένα γεγονότα (την ικανότητα διάκρισης του διαφορετικού, την ικανότητα προσποίησης, την πολυπλοκότητα, τη συχνότητα και τη λειτουργική αξία) και τα χαρακτηριστικά του παρατηρητή (αισθητηριακές δεξιότητες, επίπεδο εγρήγορσης, αντίληψη, ενίσχυση παρελθόντος).
- Η διατήρηση, που περιλαμβάνει τη συμβολική κωδικοποίηση, τη γνωστική οργάνωση, το συμβολικό (θεατρικό) παιχνίδι και τη συμβολική κίνηση.
- Κινητική αναπαραγωγή, που περιλαμβάνει τις φυσικές δεξιότητες, αυτοπαρατήρηση της αναπαραγωγής, ορθότητα και ακρίβεια της απάντησης.

- Κινητοποίηση, που περιλαμβάνει την εξωτερική, την δι' αντιπροσώπου κινητοποίηση και την αυτό-ενίσχυση.
Οι αρχές της θεωρίας της κοινωνικής μάθησης είναι:
- Το υψηλότερο επίπεδο της μάθησης μέσω παρατήρησης επιτυγχάνεται οργανώνοντας κατ' αρχάς και αναπαράγοντας συμβολικά (θεατρικά) τη μοντελοποιημένη συμπεριφορά και στη συνέχεια αναπαριστώντας την στα φανερά. Κωδικοποιώντας τη μοντελοποιημένη συμπεριφορά σε λέξεις, ετικέτες και εικόνες επιτυγχάνεται καλύτερη διατήρησή της, παρά απλά παρατηρώντας την.
- Τα άτομα είναι περισσότερο πιθανό να υιοθετήσουν μια μοντελοποιημένη συμπεριφορά αν αυτή οδηγεί σε αποτελέσματα τα οποία εκτιμούν και επιθυμούν.
- Τα άτομα είναι περισσότερο πιθανό να υιοθετήσουν μια μοντελοποιημένη συμπεριφορά αν το μοντέλο έχει ομοιογένεια προς τον παρατηρητή και η συμπεριφορά έχει λειτουργική αξία.

Στον αυτισμό παρατηρείται μειονεκτικότητα στην κοινωνική μάθηση: τα αυτιστικά άτομα δεν ενδιαφέρονται για τους άλλους ανθρώπους ή εκλαμβάνουν τους ανθρώπους ως αντικείμενα-και όχι ως πρόσωπα (Bushwick 2001). Η μάθηση μέσω παρατήρησης, επομένως, είναι περιοχή σημαντικού ελλείμματος στον αυτισμό (Townley-Cochran et al 2012). Ωστόσο, συστηματική παρέμβαση είναι δυνατόν να επιτρέψει στα αυτιστικά άτομα τελικά να κατακτήσουν ως ένα βαθμό την μάθηση μέσω παρατήρησης (Taylor et al 2012).

Θεωρία Πολλαπλής Νοημοσύνης (Multiple Intelligence)

Το 1983 ο Howard Gardner στο βιβλίο του «Frames of Mind» αμφισβήτησε την έννοια όπως νοημοσύνης ως όπως σταθερής παραμέτρου που μπορεί να μετρηθεί με κάποια δοκιμασία και διατύπωσε μία πολυπαραγοντική θεωρία, τη θεωρία όπως πολλαπλής νοημοσύνης. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η νοημοσύνη κάθε ανθρώπου περιλαμβάνει διάφορους τομείς, οι οποίοι αντικατοπτρίζουν όπως διαφορετικές ικανότητες όπως νοημοσύνης του ανθρώπου, που είναι διακριτές και ανεξάρτητες, δρουν όπως συμπληρωματικά και έχουν την έδρα όπως σε διαφορετικά σημεία του εγκεφάλου. Αυτοί οι τομείς είναι οι παράγοντες που καθορίζουν το πώς ένα άτομο βλέπει και επεξεργάζεται το περιβάλλον του και συνεπόμενα πώς το άτομο επινοεί λύσεις. Η θεωρία αυτή βασίζεται σε ευρύ φάσμα επιστημονικών ερευνών, ψυχολογικών, ανθρωπολογικών και βιολογικών (Gardner 2013).

Αυτά τα είδη νοημοσύνης προέκυψαν μετά από έρευνα του εγκεφάλου, όπως ανθρώπινης ανάπτυξης και εξέλιξης, καθώς και από διαπολιτισμικές συγκρίσεις. Ειδικότερα, για τον κάθε τύπο νοημοσύνης που κωδικοποίησε ο Gardner θεώρησε πως πληρούνται τα κάτωθι κριτήρια: α) ύπαρξη αντίστοιχου εγκεφαλικού κέντρου, β) ύπαρξη ατόμων με επί μέρους ικανότητες εξαιρετικά αναπτυγμένες, γ) ύπαρξη σαφούς πορείας ανάπτυξης όπως νοητικής ικανότητας και δημιουργία συγκεκριμένων, προσδιορίσιμων προϊόντων-δημιουργημάτων, δ) ύπαρξη εξελικτικής ιστορίας στο ανθρώπινο είδος, ε) ερευνητική στήριξη από 12 ψυχομετρικές μελέτες, στ) ερευνητική

στήριξη από την πειραματική ψυχολογία, ζ) ύπαρξη συνόλου επί μέρους γνωστικών λειτουργιών, η) δυνατότητα αποκωδικοποίησης σε ένα συμβολικό σύστημα.

Υποστηρίζεται ότι η νοημοσύνη είναι προϊόν μιας μακράς και συμμετοχικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των βιολογικών δυνάμεων και των κληρονομικών προδιαθέσεων από τη μια και των περιβαλλοντικών δυνάμεων και των εμπειριών ζωής από την άλλη. Η νοημοσύνη δημιουργείται βιολογικά, ωστόσο ο βαθμός ανάπτυξης όπως εξαρτάται από όπως προσωπικές εμπειρίες του καθενός. Όσο περισσότερο χρόνο ξοδεύει κανείς στη χρήση και την ενίσχυση όπως νοημοσύνης και όσο καλύτερη καθοδήγηση και ενθάρρυνση δέχεται, τόσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός ανάπτυξης του συγκεκριμένου τομέα νοημοσύνης, δηλαδή, η νοημοσύνη δεν είναι παγιωμένη και στατική. Επιπλέον, κάθε άνθρωπος έχει ένα διαφορετικό «χάρτη κατανομής» ευφυΐας και αυτό τον κάνει τόσο διαφορετικό και μοναδικό ταυτόχρονα.

Συνοπτικά τα σημαντικότερα σημεία όπως θεωρίας όπως Πολλαπλής Νοημοσύνης του Gardner (Gardner 1983; Gardner 1993; Gardner 1998), είναι:

Gardner's Multiple Intelligences
www.educatorstechnology.com

1. VERBAL / LINGUISTIC	learning through the spoken and written word. This intelligence was always valued in the traditional classroom and in traditional assessments of intelligence and achievement.
2. MATHEMATICAL / LOGICAL	learning through reasoning and problem solving. Also highly valued in the traditional classroom, where students were asked to adapt to logically sequenced delivery of instruction
3. BODILY / KINESTHETIC	learning through interaction with one's environment. This intelligence is not the domain of "overly active" learners. It promotes understanding through concrete experience.
4. MUSICAL / RHYTHMIC	learning through patterns, rhythms and music. This includes not only auditory learning, but the identification of patterns through all the senses.
5. INTRAPERSONAL	learning through feelings, values and attitudes. This is a decidedly affective component of learning through which students place value on what they learn and take ownership for their learning.
6. INTERPERSONAL	learning through interaction with others. Not the domain of children who are simply "talkative" or "overly social." This intelligence promotes collaboration and working cooperatively with others.
7. NATURALIST	learning through classification, categories and hierarchies. The naturalist intelligence picks up on subtle differences in meaning. It is not simply the study of nature; it can be used in all areas of study.
9. VISUAL / SPATIAL	learning visually and organizing ideas spatially. Seeing concepts in action in order to understand them. The ability to "see" things in one's mind in planning to create a product or solve a problem.

Source: surfiaquarium.com
By: Med Kharbach

- Κάθε άτομο έχει ένα συνδυασμό των 9 ή και περισσότερων ειδών νοημοσύνης. Αυτή η τυχαία κατάταξη των δυνατών σημείων και των αδυναμιών καθιστά κάθε πρόσωπο μοναδικό, με αποτέλεσμα το κάθε άτομο να διαθέτει μία μοναδική ποικιλομορφία σκέψης. Δεν μπορεί να υπάρξουν δύο άνθρωποι που να έχουν τον ίδιο συνδυασμό νοημοσύνης, ούτε καν οι μονωογενείς δίδυμοι, καθώς τα άτομα μπορεί να έχουν ίδιο ή παρόμοιο γενετικό υλικό, ωστόσο οι εμπειρίες όπως είναι διαφορετικές και η νοημοσύνη όπως εξελίσσεται διαρκώς. Έτσι, για παράδειγμα, αν δύο άτομα διαθέτουν το ίδιο επίπεδο ισχυρής γλωσσικής νοημοσύνης, το ένα μπορεί να είναι καλύτερο στην ανάγνωση και το άλλο στο γραπτό λόγο.
- Κάθε άτομο μπορεί να αναπτύξει όπως νοημοσύνες του σε επαρκές επίπεδο με ενθάρρυνση, εμπλουτισμό και κατάλληλη καθοδήγηση.
- Οι νοημοσύνες συνεργάζονται και αλληλοεπιδρούν μεταξύ όπως.
- Καμία νοημοσύνη δεν μπορεί να υπάρξει από μόνη όπως.

Υπάρχουν δύο σημαντικές επιπτώσεις όπως θεωρίας όπως πολλαπλής νοημοσύνης (Gardner 1988):

- 1) Εξατομίκευση/προσωποποίηση (individualization/personalization): Αφού κάθε άτομο έχει το δικό του προφίλ νοημοσύνης, αυτό πρέπει να το λάβουμε υπόψη σοβαρά στην ανατροφή του και την εκπαίδευσή του. Είναι σημαντικό να διδάσκουμε τα άτομα με όπως τρόπους που είναι οικείοι για αυτά και να είναι εφικτή η μάθηση για αυτά τελικά. Επιπλέον, πρέπει να τα αξιολογούμε με τρόπο που να όπως επιτρέπει να όπως δείξουν τι έχουν κατανοήσει και να εφαρμόζουν τη γνώση και όπως δεξιότητες που έχουν αποκτήσει σε μη οικεία περιβάλλοντα.
- 2) Πλουραλισμός: Ιδέες, έννοιες, θεωρίες, δεξιότητες πρέπει να διδάσκονται με αρκετούς διαφορετικούς τρόπους. Ανεξάρτητα από το αν κάποιος διδάσκει τέχνη, επιστήμη, ιστορία, ή μαθηματικά, οι δημιουργικές ιδέες πρέπει να παρουσιάζονται με πολλαπλούς τρόπους. Αν μπορείς να παρουσιάσεις την τέχνη του Μιχαήλ Αγγέλου, όπως νόμους όπως προσφοράς και ζήτησης, ή το πυθαγόρειο θεώρημα με αρκετούς διαφορετικούς τρόπους, επιτυγχάνεις δύο σκοπούς: πρώτον και κύριο θα ικανοποιήσεις πολλούς σπουδαστές, καθώς άλλοι από όπως μαθαίνουν καλύτερα διαβάζοντας, μερικοί φτιάχνοντας κάτι άλλοι δημιουργώντας μια ιστορία, κ.ά. Δεύτερον, δείχνεις τι σημαίνει να είσαι ειδικός – το να κατανοείς κάτι πλήρως σημαίνει ότι είσαι ικανός να σκέφτεσαι για αυτό με πολλαπλούς τρόπους.

Τα παραπάνω δείχνουν ότι η θεωρία όπως πολλαπλής νοημοσύνης διέπεται από όρους ολιστικότητας και συστημικής σκέψης.

Αρχικά ο Gardner πρότεινε 7 είδη νοημοσύνης: τη γλωσσική/λεκτική νοημοσύνη (linguistic), τη λογική/μαθηματική νοημοσύνη (logical-mathematical), τη χωρική νοημοσύνη (spatial), τη μουσική νοημοσύνη (musical), τη σωματική/κιναισθητική νοημοσύνη (body-kineshetic), την διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη (interpersonal-social) και την ενδοπροσωπική (κατανόηση του εαυτού) νοημοσύνη (intrapersonal). Αργότερα (Gardner 2013) πρόσθεσε και τη φυσιοκρατική νοημοσύνη (naturalistic), ενώ έχει, όπως, προτείνει ως πιθανές προσθήκες και την υπαρξιακή νοημοσύνη (existential) και την παιδαγωγική νοημοσύνη (pedagogical) (Gardner 2006).

Γλωσσική/Λεκτική Νοημοσύνη (Verbal/Linguistic Intelligence)

Πρόκειται για την ικανότητα στο γραπτό και τον προφορικό λόγο, την εκμάθηση ξένων γλωσσών, την απομνημόνευση λέξεων και εννοιών (έχουν υψηλή λεκτική μνήμη και ανάκληση), καθώς και την κατανόηση των λεπτών διαφορών ανάμεσα όπως έννοιες, την αφήγηση ιστοριών, όπως κανόνες, όπως ρυθμούς, τη δομή και σύνταξη όπως γλώσσας. Οι άνθρωποι με λεκτική-γλωσσική νοημοσύνη επιδεικνύουν ευκολία στη χρήση των λέξεων και την κατανόηση οδηγιών και των σημασιών των λέξεων.

Συνήθως είναι καλοί στην ανάγνωση, το γραπτό λόγο, την αφήγηση ιστοριών και την απομνημόνευση. Μαθαίνουν καλύτερα μέσω όπως ανάγνωσης, όπως τήρησης σημειώσεων και όπως συζήτησης, ενώ διαθέτουν πειθώ, δράση και χιούμορ.

Νευροβιολογικά, η γλωσσική/λεκτική νοημοσύνη εδράζεται κυρίως στον αριστερό κροταφικό λοβό.

Οι συγγραφείς, οι δικηγόροι, οι φιλόσοφοι, οι πολιτικοί, οι ποιητές, οι φιλόλογοι και οι δάσκαλοι έχουν σημαντική λεκτική/γλωσσική νοημοσύνη.

Ο ρήτορας Δημοσθένης, ο Shakespeare, η Agatha Christie και ο Hemingway είχαν υψηλό δείκτη γλωσσικής/λεκτικής νοημοσύνης.

Λογική/Μαθηματική Νοημοσύνη (Logical/Mathematical Intelligence)

Πρόκειται για την ικανότητα να κατανοεί κανείς καλύτερα αφενός όπως αριθμούς, αφετέρου όπως σχέσεις ανάμεσα στα φαινόμενα (φυσικά, κοινωνικά, οικονομικά). Πρόκειται για άτομα με ιδιαίτερες ικανότητες στην επίλυση προβλημάτων, τη διερεύνηση σχεδίων και το χειρισμό αντικειμένων και συμβόλων. Μπορούν να ανάγουν όπως συλλογισμούς επί του ειδικού στο γενικό και πειραματίζονται με ελεγχόμενο τρόπο. Η λογική/μαθηματική σκέψη σχετίζεται με την αφαιρετική ικανότητα και τη δυνατότητα επαγωγικής και απαγωγικής σκέψης.

Ο Αϊνστάιν, ο Αρχιμήδης, ο Πυθαγόρας, ο Ευκλείδης και ο Νεύτωνας αποτελούν μερικά παραδείγματα υψηλής λογικής/μαθηματικής νοημοσύνης, αλλά και ο Βαν Γκονγκ, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω.

Σωματική/Κινησθητική Νοημοσύνη (Bodily-Kinesthetic Intelligence)

Πρόκειται για όπως υψηλές κινητικές δεξιότητες και την ικανότητα γενικά να χρησιμοποιεί κανείς το σώμα του ώστε να επινοεί νέες καταστάσεις, να βρίσκει λύσεις και να μεταβιβάζει ιδέες και συναισθήματα. Χαρακτηριστικά όπως σωματικής νοημοσύνης είναι ο αβίαστος έλεγχος των κινήσεων, ο έλεγχος προσχεδιασμένων κινήσεων, η επέκταση όπως γνώσης μέσω του σώματος, η αρμονία μεταξύ σώματος και εγκεφάλου και οι μιμητικές ικανότητες.

Παιδιά που στο σχολείο απολαμβάνουν τα παιχνίδια στην τάξη και όπως σχολικούς χορούς, που μαθαίνουν καλύτερα μέσα από τη σωματική δραστηριότητα παρά με την ανάγνωση ή την ακρόαση και που προτιμούν να παρουσιάζουν όπως εργασίες όπως με μοντέλα παρά με κείμενο έχουν αναπτυγμένη αυτού του είδους νοημοσύνη. Από την άλλη, ο χορός, ο αθλητισμός, η χειρουργική δεινότητα, ο

οικοδόμος, ο στρατιώτης, ο ηθοποιός συγκαταλέγονται όπως δεξιότητες και επαγγέλματα που χρησιμοποιούν τη σωματική νοημοσύνη.

Νευροβιολογικά, η υψηλού επιπέδου συντονισμένη συνεργασία του εγκεφαλικού φλοιού και του νωτιαίου μυελού εξασφαλίζουν την αποτελεσματική σωματική/κιναισθητική νοημοσύνη.

Παραδείγματα υψηλής σωματικής/κιναισθητικής νοημοσύνης αποτελούν ο Νουρέγιεφ, ο Τσάρλι Τσάπλιν, ο Κόπερφιλντ, ο Χουντίνι, ο Μπαρίσνικοφ και ο Μάικλ Τζόρνταν.

Χωροταξική Νοημοσύνη (Spatial Intelligence)

Πρόκειται για άτομα που έχουν πολύ καλό προσανατολισμό στο χώρο και προσαρμόζονται άμεσα όπως αλλαγές του περιβάλλοντος χώρου. Όπως, έχουν την ικανότητα να παρατηρούν και να χειρίζονται με επιδεξιότητα ένα αντικείμενο, μεγάλες εικόνες, πίνακες ή χάρτες και να δημιουργούν τάσεις, ισορροπίες και συνθέσεις με μία παραστατική και χωρική έκθεση. Θωρούν τα πράγματα από διαφορετική οπτική γωνία και έχουν φαντασία. Μαθαίνουν καλύτερα οπτικά και οργανώνουν το περιβάλλον όπως χωρικά.

Νευροβιολογικά η νοημοσύνη αυτού του τύπου εδράζεται στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο.

Ο καπετάνιος του πλοίου, ο πιλότος του αεροπλάνου, ο γλύπτης, ο σκακιστής, ο αρχιτέκτονας, ο μηχανικός διαθέτουν χωροταξική νοημοσύνη.

Ο Πικάσο είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα υψηλής χωροταξικής νοημοσύνης. Όπως, ο Λεονάρντο Ντα Βίντσι, ο Ροντέν, ο Αϊζενστάιν, ο Βαν Γκονγκ, ο Μονέ και ο Ταραντίντο.

Μουσική νοημοσύνη (Musical Intelligence)

Αυτή η νοημοσύνη περιλαμβάνει άτομα που έχουν την ικανότητα να μαθαίνουν μέσα από τραγούδια, ρυθμούς, όργανα και μουσική έκφραση. Απολαμβάνουν να εκτελούν και να συνθέτουν μουσικά κομμάτια και μαθαίνουν καλύτερα μέσω όπως ανάγνωσης. Συχνά απομνημονεύουν την πληροφορία μέσω των τραγουδιών. Η μουσική νοημοσύνη εμπεριέχει ευαισθησία στην κίνηση, το ρυθμό και τη χροιά του ήχου, καθώς και ανταπόκριση όπως συναισθηματικές εφαρμογές σε αυτά.

Νευροβιολογικά, η μουσική νοημοσύνη εδράζεται στο δεξιό κροταφικό λοβό του εγκεφάλου.

Μουσικοί, συνθέτες και τραγουδιστές εμφανίζουν αυτού του είδους τη νοημοσύνη.

Διαπροσωπική/Κοινωνική Νοημοσύνη (Interpersonal/Social Intelligence)

Πρόκειται για άτομα εξωστρεφή, ευαίσθητα συναισθηματικά, που έχουν την τάση να μαθαίνουν συντροφικά, μέσα σε μία ομάδα, αναλαμβάνοντας είτε το ρόλο του ηγέτη, είτε το ρόλο του οπαδού. Διαπροσωπική νοημοσύνη είναι η ικανότητα να καταλαβαίνεις όπως όπως ανθρώπους, να επισημαίνεις όπως σκοπούς, τα κίνητρα, τα ενδιαφέροντά όπως και να αλληλοεπιδράς μαζί όπως αποτελεσματικά.

Οι μαθητές αναπτύσσουν σταδιακά τη διαπροσωπική νοημοσύνη όταν προοδεύουν σε μικρές ομάδες εργασίας, όταν επισημαίνουν και αντιδρούν όπως διαθέσεις των φίλων όπως και συμμαθητών όπως και όταν πείθουν διακριτικά το δάσκαλό όπως για παράταση του χρόνου ώστε να τελειώσουν την εργασία όπως στο σπίτι.

Νευροβιολογικά, η διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη εδράζεται στο μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου και το νεοφλοιό.

Δάσκαλοι, πολιτικοί, διευθυντές, διπλωμάτες, πωλητές και ηγέτες γενικά έχουν αναπτυγμένη την διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη, ενώ και οι γονείς πρέπει να βασίζονται στη διαπροσωπική νοημοσύνη για να φέρουν σε πέρας το γονεϊκό όπως ρόλο.

Ο Γκάντι, ο Αβραάμ Λινκολν, ο Τζορτζ Ουάσιγκτον, ο Μάρτιν Λούθερ Κινγκ είναι μερικά παραδείγματα ανθρώπων με υψηλή διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη. Καθώς το άτομο με υψηλή διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη ωθεί όπως όπως να εκφράσουν τον καλύτερο ή χειρότερο εαυτό όπως, παράδειγμα ανθρώπου με υψηλή διαπροσωπική/κοινωνική νοημοσύνη, αλλά με αρνητικό πρόσημο, είναι ο Χίτλερ.

Ενδοπροσωπική Νοημοσύνη (Intrapersonal/Self Intelligence)

Πρόκειται για την ικανότητα να είναι κανείς σε επαφή με τα βαθύτερα συναισθήματά του, όπως αξίες, επιθυμίες, ιδέες και αδυναμίες του. Ουσιαστικά πρόκειται για την ικανότητα προσωπικής γνώσης, όπως αυτογνωσίας («γνώθι σαυτόν» του Σωκράτη), που οδηγεί σε προσεκτικές αποφάσεις μέσω αυτοσυγκέντρωσης, υψηλής μεθοδικότητας και ελέγχου στη σκέψη. Τα άτομα αυτά είναι εσωστρεφή, μαθαίνουν καλύτερα όταν εργάζονται μοναχικά, εμβαθύνοντας με τελειοθηρικό τρόπο σε ένα συγκεκριμένο θέμα και θέτοντας στόχους. Επίσης, έχουν την ικανότητα να διακρίνουν διαφορές μεταξύ των άλλων και δυνητικά αντιλαμβάνονται προθέσεις και επιθυμίες τους. Αυτή η μορφή νοημοσύνης ενοποιεί μορφές νοημοσύνης με το να πετυχαίνει γνώση του εαυτού, ως μέρος μιας ευρύτερης πραγματικότητας και άρα, παρέχει γνώση σχετική με τη σημασία της ζωής.

Νευροβιολογικά, η ενδοπροσωπική νοημοσύνη εδράζεται στο μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου και το νεοφλοιό.

Ο φιλόσοφος, ο ψυχολόγος, ο θεολόγος, ο συγγραφέας και ο επιστήμονας εν γένει δύνανται να διαθέτουν υψηλή ενδοπροσωπική νοημοσύνη.

Ο Φρόντ, η Ιωάννα όπως Λωραίνης, ο Νιλ Αρμστρονγκ, η Κλεοπάτρα και ο Έρικσον μπορεί να αποτελούν παραδείγματα ανθρώπων με ισχυρή ενδοπροσωπική νοημοσύνη.

Φυσιοκρατική Νοημοσύνη (Naturalistic Intelligence)

Είναι η νεότερη νοημοσύνη, καθώς προστέθηκε στη θεωρία το 1993. Ωστόσο, θεωρείται η πιο αρχαία, αφού συνδέεται με την ικανότητα των προϊστορικών προγόνων όπως να διαχωρίζουν τα βρώσιμα από τα δηλητηριώδη φυτά και να μαθαίνουν για τη φύση που όπως περιβάλλει.

Πρόκειται για άτομα που λατρεύουν τη φύση, το ζωϊκό βασίλειο, τα φυτά, τα βουνά, τα σύννεφα κ.ά. Μπορούν να αναγνωρίζουν το κελάϊδισμα των πουλιών ή το κράξιμο που κάνουν οι φάλαινες. Αυτό σημαίνει ότι γενικότερα μπορούν να λάβουν πληροφορία από το φυσικό περιβάλλον (για παράδειγμα, επικοινωνούν εύκολα με τα ζώα και τα οποία αγαπούν πολύ να φροντίζουν ή αντιλαμβάνονται εύκολα όπως αλλαγές του καιρού).

Μαθητές με αναπτυγμένο αυτό το είδος νοημοσύνης είναι πιο αποδοτικό να μαθαίνουν έξω στη φύση ή μέσω κιναισθητικού τρόπου.

Ο φυσιολόγος, ο οικολόγος, ο κηπουρός, ο γεωπόνος/βοτανολόγος, ο κυνηγός, ο αγρότης ενδέχεται να έχει υψηλή φυσιοκρατική νοημοσύνη.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα ανθρώπου με υψηλή φυσιοκρατική (νατουραλιστική) νοημοσύνη αποτελεί ο Δαρβίνος, αλλά και ο Γαλιλαίος και ο Κουστός.

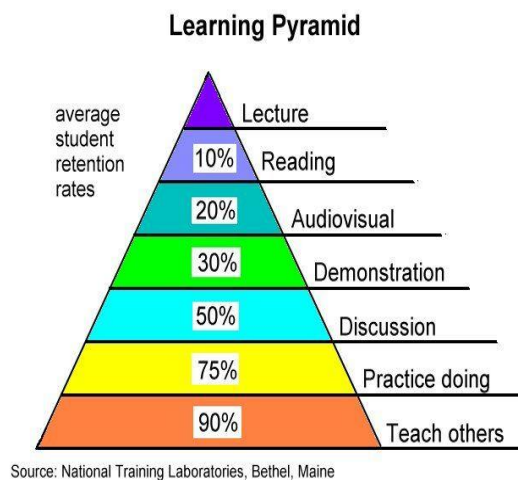
Υπαρξιακή Νοημοσύνη (Existential Intelligence)

Αυτό το είδος νοημοσύνης κατέχουν οι άνθρωποι που προβληματίζονται με θέματα υπαρξιακά, όπως με το καλό και το κακό, το σωστό και το λάθος κ.ά.

Άτομα με υψηλή υπαρξιακή νοημοσύνη υπήρξαν ο Σωκράτης και ο Κομφούκιος.

Αυτισμός και θεωρία πολλαπλής νοημοσύνης

Τόσο τα αυτιστικά παιδιά όσο και τα νευροτυπικής ανάπτυξης παιδιά μαθαίνουν καλύτερα όταν εκτίθενται σε ποικίλες εκπαιδευτικές μεθόδους και μαθησιακά πρότυπα. Το να αποκαλύπτεις και να υποστηρίζεις το/τα προτιμώμενα στυλ μάθησης για κάθε παιδί, οδηγεί στη βέλτιστη λειτουργία του. Για να καταλάβουμε πώς ένα παιδί μαθαίνει, πρέπει να κατανοήσουμε το μαθησιακό περιβάλλον (οπτικό, ακουστικό, κιναισθητικό/απτικό) στο οποίο αυτό ανταποκρίνεται καλύτερα. Η μάθηση γίνεται αποτελεσματικότερη όταν προκύπτει από συνδυασμό πολλαπλών τύπων μάθησης και όχι από ένα και μόνο τύπο. Στην πυραμίδα μάθησης που παρατίθεται παρακάτω βλέπουμε ότι η διάλεξη είναι ο λιγότερο αποτελεσματικός τύπος παροχής πληροφορίας, ενώ η συμμετοχική διδασκαλία αποδίδει τα περισσότερα. Γενικά, οι περισσότεροι άνθρωποι μαθαίνουν χρησιμοποιώντας δύο ή τρία στυλ μάθησης.



Τα αυτιστικά παιδιά συνήθως έχουν έναν (και όχι δύο ή τρεις, όπως συμβαίνει στα νευροτυπικής ανάπτυξης παιδιά) προτιμώμενο τρόπο μάθησης. Οι πιο συχνές

νοημοσύνες στον αυτισμό είναι η χωρική (οπτική) νοημοσύνη και η κιναισθητική νοημοσύνη, αλλά και η μουσική (McCabe 2015; Chen et al 2008). Τα αυτιστικά παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν αξιοσημείωτες δεξιότητες στους υπολογιστές, τη μουσική ή τη μηχανική αλλά και σε διαδικασίες που απαιτούν συγκεκριμένη αλληλουχία ενεργειών, καλά δομημένων και λεπτομερών (τέτοιες είναι εκτός από τους υπολογιστές, οι οπτικοί πίνακες, οι λίστες, οι υπογραμμίσεις, οπτικά προγράμματα, παζλ, αλλά και η μουσική, καθώς περιλαμβάνει το ρυθμό, τον ήχο και το μέτρο). (Baron-Cohen et al 2001; Gardner 2006). Αντίθετα, τα αυτιστικά παιδιά δεν έχουν αναπτυγμένη την αφαιρετική ικανότητα (που σχετίζεται με τη γλωσσική/λεκτική νοημοσύνη, την ενδο και διαπροσωπική νοημοσύνη και την υπαρξιακή νοημοσύνη) (Takahashi & Gyoba 2012).

Η Temple Grandin, καθηγήτρια πανεπιστημίου και γνωστή συγγραφέας, αυτιστικό άτομο υψηλής λειτουργικότητας η ίδια, κατατάσσει τα αυτιστικά άτομα σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με τον τρόπο που σκέφτονται (Grandin 2008, Grandin & Panek 2014): 1) «οπτικά σκεπτόμενα» άτομα (visual thinkers): είναι τα άτομα που σκέφτονται με εικόνες. Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσει και τον εαυτό της και λέει, χαρακτηριστικά, πως της απευθύνουν τη λέξη «τραίνο» η ίδια αυτόματα βλέπει ένα τραίνο στον υπόγειο της Νέας Υόρκης, ένα τραίνο που πηγαίνει στο συγκρότημα του Πανεπιστημίου όπου η ίδια διδάσκει, ένα τραίνο κάρβουνου στο κάστρο Morgan κοντά στο σπίτι της, ένα τραίνο στην Αγγλία στο οποίο βρέθηκε να ταξιδεύει όρθια για 4 ώρες μαζί με χούλιγκαν και ένα τραίνο στη Δανία όπου τα παιδιά την πείραζαν έως ότου μία εφημεριδοπώλης τα έδιωξε. Ο Daniel Tammet, ένας άλλος συγγραφέας που έχει διαγνωστεί με σύνδρομο Asperger έχει γράψει ένα βιβλίο με τίτλο Born on a Blue Day και εξηγεί ότι γεννήθηκε στις 31 Ιανουαρίου 1979, ημέρα Τετάρτη και στο δικό του μυαλό οι Τετάρτες έχουν πάντοτε χρώμα μπλε – εξ' ου και ο τίτλος του βιβλίου (Tammet 2007). Με δυο λόγια, τα «οπτικά σκεπτόμενα» άτομα βασίζονται τις σκέψεις τους σε εικόνες. 2) «Μουσικά και μαθηματικά σκεπτόμενα» άτομα (music and mathematical thinkers): αυτά τα παιδιά σκέπτονται με πρότυπα/μοντέλα (patterns) και είναι ικανά στα μαθηματικά, στα σταυρόλεξα, στα παζλ, τη μουσική, τους υπολογιστές και την τεχνολογία. Είναι γνωστά σε όλους τα έργα της ύστερης περιόδου του Βαν Γκονγκ, περίπου στα 1880, όπου απεικονίζεται ο ένας στροβίλος ουρανό ως μια σειρά από δίνες και στροβίλους αέρα και φωτός. Το 2006 φυσικοί επιστήμονες σύγκριναν τα μοντέλα των δινών του Βαν Γκονγκ με τη μαθηματική φόρμουλα, η οποία είχε ανακαλυφθεί γύρω στο 1930, για την περιδίνηση των υγρών. Με θαυμαστή έκπληξη διαπίστωσαν πως οι δίνες στον ουρανό του Βαν Γκονγκ είχαν απόλυτο ταίριασμα με την περιδίνηση των υγρών (Aragon et al 2008). Ο Βαν Γκονγκ ήταν πραγματικός mathematical thinker! 3) «Λεκτικά σκεπτόμενα» άτομα (verbal logic thinkers): αυτά τα παιδιά σκέπτονται με λέξεις, αγαπούν τις γλώσσες, την ιστορία, τη στατιστική του καιρού, κ.ά.

Αν ένα αυτιστικό παιδί αρέσκεται στο να κοιτάζει βιβλία με εικόνες, να παρακολουθεί τηλεόραση (με ή χωρίς ήχο) ή να κοιτάζει προσεκτικά τα αντικείμενα ή/και τους ανθρώπους, τότε έχει αναπτυγμένο τον οπτικό τύπο μάθησης. Αν, από την άλλη, το αυτιστικό παιδί μιλά υπερβολικά, επιθυμεί να ακούει ραδιόφωνο ή μουσική, τότε προτιμά τον ακουστικό τύπο μάθησης, ενώ αν αγγίζει συνεχώς αντικείμενα, ανοιγοκλείνει συρτάρια και πατά κουμπιά, αυτό υποδεικνύει ότι έχει αναπτυγμένη κιναισθητική νοημοσύνη.

Ένα σύννηθες πρόβλημα με τα αυτιστικά παιδιά στο σχολείο είναι ότι τρέχουν στην τάξη και δεν ακούν το δάσκαλο. Αυτός ο τύπος αυτιστικού παιδιού πιθανώς δεν είναι ακουστικός τύπος και έτσι δεν μπορεί να παρακολουθήσει τα λεγόμενα του

δασκάλου του. Αν το παιδί έχει κιναισθητική νοημοσύνη, τότε ο δάσκαλος θεμιτό είναι να επιλέξει να τοποθετήσει τα χέρια του στους ώμους του παιδιού και έτσι να το καθοδηγήσει πίσω στο κάθισμά του ή να φέρει το κάθισμα προς το παιδί ώστε αυτό να καθίσει. Αν το παιδί μαθαίνει οπτικά, τότε ο δάσκαλος χρειάζεται να δείξει στο παιδί την καρέκλα του ή να κρατά στα χέρια του μία εικόνα που θα απεικονίζει μία καρέκλα και θα υποδείξει στο παιδί να καθίσει.

Έτσι η θεωρία της πολλαπλής νοημοσύνης μπορεί να βοηθήσει στην ιχνηλάτηση των «δυνατών σημείων» του κάθε αυτιστικού παιδιού και στην ενίσχυσή τους (Takahashi 2013), καθώς είναι περισσότερο εφικτό να δυναμώσουμε κάτι που υπάρχει ήδη από το να προσπαθήσουμε να ενισχύσουμε μια αδύναμη δεξιότητα. “We can build only on strength, not on weakness” (Dreikurs 1964). Συνεπόμενα έτσι θα συμβάλουμε στη λειτουργική αυτονομία του αυτιστικού παιδιού, στην ενθάρρυνσή του και στη δημιουργία αισθήματος εντός του, του «ανήκειν».

Συνοπτικά, η ύπαρξη πληθώρας θεωριών που τείνουν να εξηγήσουν τη νοητική δυσλειτουργία στον αυτισμό είναι συμβατή με τη μεγάλη ετερογένεια που διέπει τη διαταραχή, έννοια που έχει ήδη αναλυθεί στην ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού.

Με βάση όλες τις παραπάνω θεωρίες που έχουν προταθεί για την βαθύτερη κατανόηση της αυτιστικής διαταραχής, φαίνεται ότι στον αυτισμό η νοητική λειτουργία έχει απωλέσει την πολυπλοκότητά της. Καθώς τα αυτιστικά άτομα δεν αντιλαμβάνονται ότι οι άλλοι έχουν σκέψεις και ότι αυτές οι σκέψεις μπορεί να είναι διαφορετικές από τις δικές τους, έχουν δυσκολία στο να «διαβάζουν», να κατανοούν τους άλλους και να σχετίζονται με αυτούς. Έτσι, η συμπεριφορά των άλλων για τους αυτιστικούς παρουσιάζεται ως περίπλοκη, συγχυτική και απρόβλεπτη (έλλειμμα στη θεωρία του νου).

Επίσης, η συμπεριφορά και η σκέψη τους είναι άκαμπτη, με εμμονή στην ομοιομορφία και ακατάλληλη ανταπόκριση στις κοινωνικές περιστάσεις. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι υπεύθυνα για τις στερεότυπες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές των ατόμων αυτών (θεωρία δυσλειτουργίας των εκτελεστικών λειτουργιών). Από την άλλη, παρουσιάζουν ασυνήθη εμμονή στις λεπτομέρειες και αδυναμία θεώρησης του όλου, περιορισμένο φάσμα ενδιαφερόντων (ενίοτε όμως με εξαιρετικές επιδόσεις σε συγκεκριμένους τομείς, όπως η μουσική, τα μαθηματικά και η ζωγραφική) και τάση να επεξεργάζονται «κομματιαστά» και αποσπασματικά την πληροφορία (αδυναμία να δει κανείς τη «μεγάλη εικόνα») (θεωρία αδυναμίας κεντρικής συνοχής). Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι υπεύθυνα για το άγχος και την ανησυχία που καταλαμβάνουν το άτομο όταν επισυμβαίνουν ακόμη και μικρές αλλαγές στο φυσικό του περιβάλλον, καθώς επιδιώκουν διατήρηση της ομοιότητας και καταλήγουν σε αδυναμία γενίκευσης.

Παράλληλα με τη θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής, η θεωρία Gestalt υποδεικνύει ότι τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν ανικανότητα να ολοκληρώσουν τις λεπτομέρειες προς ένα «νοήμον» όλον, εστιάζουν στα επιμέρους τμήματα παρά στο σύνολο και έτσι ο εγκέφαλός τους δεν μπορεί να «καλύψει τα κενά» και να «προβλέψει» την τελική εικόνα όταν επεξεργάζεται μια πληροφορία (δεν μπορεί να δει το δάσος, αφού επικεντρώνεται στα δέντρα). Αυτό τελικά, όμως, οδηγεί σε αδυναμία γενίκευσης.

Κύριο χαρακτηριστικό της λειτουργίας των αυτιστικών ατόμων είναι η μη φυσιολογική ανταπόκριση στην εισερχόμενη από το περιβάλλον αισθητηριακή

πληροφορία ή η αδυναμία να επεξεργαστούν μονομιάς την πληροφορία (π.χ. αισθητηριακά ερεθίσματα αφής, ακοής, όρασης, κ.ά.) που λαμβάνουν από τις διάφορες αισθήσεις, με αποτέλεσμα προβλήματα στην τελική συμπεριφορά του ατόμου (θεωρία της δυσλειτουργίας της αισθητηριακής ολοκλήρωσης). Αυτό καθιστά τα αυτιστικά άτομα είτε υπερευαίσθητα στα διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, είτε, αντίθετα, να εκδηλώνουν μειωμένη ή και πλήρως απύσχα απαντητικότητα στα διάφορα ερεθίσματα (πρβ την έννοια της «ετερογένειας» που αναλύθηκε στην ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού). Η γρήγορη εναλλαγή της προσοχής μεταξύ δύο διαφορετικών ερεθισμάτων είναι δύσκολη (το άτομο έχει χάσει την πολυπλοκότητά του και νιώθει να κατακλύζεται από «άφθονη» πληροφορία την οποία δεν μπορεί να επεξεργαστεί) και η ανώμαλη αισθητηριακή επεξεργασία μπορεί να προκαλέσει στα άτομα με αυτισμό ασυνήθεις συμπεριφορές (εδώ εντάσσονται και οι στερεοτυπίες).

Η θεωρία του Intense World Syndrome για τον αυτισμό αξιολογεί πως η απώλεια της πολυπλοκότητας της λειτουργίας του αυτιστικού ατόμου ως *σύνολο*, είναι το αποτέλεσμα μιας υπερβολικής και με εμμονή επεξεργασίας τμημάτων πληροφορίας (δηλ. υπερβολική πολυπλοκότητα σε *τμηματικό* επίπεδο) και εν γένει νευρικών ερεθισμάτων που λαμβάνονται από τον κόσμο και το περιβάλλον γενικότερα. Η κατάληξη είναι η ακούσια και συστηματική αποσύνδεση του αυτιστικού (απώλεια της πολυπλοκότητας σε *γενικό/συνολικό* επίπεδο) από ό,τι δημιουργεί έναν κόσμο «επώδυνα εντατικοποιημένο» για αυτόν. Στην πραγματικότητα, δηλαδή, θεωρείται ότι το αυξημένο επίπεδο λειτουργικότητας σε τοπικό επίπεδο (πρβ. τις έννοιες της «αφθονίας» και «συνδεσιμότητας» που αναλύθηκαν στην ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού) είναι εκείνο που εξασθενεί τελικά το άτομο σε συνολικό επίπεδο. Σύμφωνα με τη θεωρία του Intense World Syndrome, η αυτιστική διαταραχή δεν αποτελεί μια διαταραχή ελλείμματος, αλλά μια διαταραχή περίσσειας και υπερ-λειτουργικότητας (γεγονός που δικαιολογεί την ανάδυση της έννοιας της «αφθονίας» κατά την εννοιολογική και συστημική προσέγγιση του αυτισμού που παρουσιάστηκε σε προηγούμενη ενότητα), την οποία το άτομο δεν μπορεί να διαχειριστεί και αναπτύσσει τα σχετικά συμπτώματα.

Οι θεωρίες της αδυναμίας κεντρικής συνοχής και Gestalt είναι σε συνάφεια με τη θεωρία του μονοτροπισμού και της υπερεκλεκτικότητας του ερεθίσματος για τον αυτισμό. Τα αυτιστικά άτομα εστιάζουν ισχυρά σε ορισμένα πράγματα και φαινόμενα που εντάσσονται εντός του εύρους των ενδιαφερόντων και της προσοχής τους, ενώ, αντίθετα, παρουσιάζουν μειωμένο επίπεδο ευαισθησίας για θέματα εκτός του εύρους αυτού. Αυτή η θεώρηση του κόσμου αποκαλείται «μονοτροπική» και οδηγεί σε μία αποσπασματική αντίληψη της πραγματικότητας: για παράδειγμα ένα αυτιστικό παιδί μπορεί να δυσκολευτεί να ξεχωρίσει ένα μπουκάλι από ένα ποτήρι, γιατί εστιάζει περισσότερο στην υφή/σύσταση ή στο χρώμα παρά στο σχήμα. Η θεωρία του μονοτροπισμού είναι σε συνάφεια με την ανάλυση των εννοιών της πολυπλοκότητας και της αφθονίας στον αυτισμό προηγούμενης ενότητας.

Καθώς τα αυτιστικά άτομα δεν ενδιαφέρονται για τους άλλους ανθρώπους ή εκλαμβάνουν τους ανθρώπους ως αντικείμενα-και όχι ως πρόσωπα- η μάθηση μέσω παρατήρησης (θεωρία κοινωνικής μάθησης) είναι περιοχή σημαντικού ελλείμματος στον αυτισμό. Ωστόσο, συστηματική παρέμβαση είναι δυνατόν να επιτρέψει στα αυτιστικά άτομα τελικά να κατακτήσουν ως ένα βαθμό τη μάθηση μέσω παρατήρησης. Και αυτό είναι σημαντικό, καθώς η μάθηση χωρίς παρατήρηση και μοντελοποίηση της συμπεριφοράς άλλων είναι εξαιρετικά κοπιώδης, αν όχι επικίνδυνη, διαδικασία. Η θεωρία του ελλείμματος της κοινωνικής μάθησης στον αυτισμό σχετίζεται με τις

έννοιες της αυτοαναφοράς και της συνδεσιμότητας που αναλύθηκαν στην ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού.

Τα αυτιστικά παιδιά συνήθως έχουν έναν (και όχι δύο ή τρεις, όπως συμβαίνει στα νευροτυπικής ανάπτυξης παιδιά) προτιμώμενο τρόπο μάθησης, σύμφωνα με τη θεωρία της πολλαπλής μάθησης. Οι πιο συχνές νοημοσύνες στον αυτισμό είναι η χωρική (οπτική) νοημοσύνη, η κιναισθητική και η μουσική. Αν ένα αυτιστικό παιδί αρέσκεται στο να κοιτάζει βιβλία με εικόνες, να παρακολουθεί τηλεόραση ή να κοιτάζει προσεκτικά τα αντικείμενα, τότε έχει αναπτυγμένο τον οπτικό τύπο μάθησης. Αν, από την άλλη, το αυτιστικό παιδί μιλά υπερβολικά, επιθυμεί να ακούει ραδιόφωνο ή μουσική, τότε προτιμά τον ακουστικό τύπο μάθησης, ενώ αν αγγίζει συνεχώς αντικείμενα, ανοιγοκλείνει συρτάρια και πατά κουμπιά, αυτό υποδεικνύει ότι έχει αναπτυγμένη κιναισθητική νοημοσύνη. Έτσι, τα αυτιστικά παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν αξιοσημείωτες δεξιότητες στους υπολογιστές, τη μουσική ή τη μηχανική και σε διαδικασίες που απαιτούν συγκεκριμένη αλληλουχία ενεργειών, καλά δομημένων και λεπτομερών (τέτοιες είναι εκτός από τους υπολογιστές, οι οπτικοί πίνακες, οι λίστες, οι υπογραμμίσεις, τα οπτικά προγράμματα, τα παζλ και η μουσική). Αντίθετα, η γλωσσική/λεκτική, η ενδοπροσωπική, η διαπροσωπική και η υπαρξιακή νοημοσύνη μειονεκτούν στην αυτιστική διαταραχή. Η θεωρία της πολλαπλής νοημοσύνης σχετίζεται με την ανάλυση των εννοιών της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας που παρουσιάστηκαν στην οικεία ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού και βοηθά στην ιχνηλάτηση των «δυνατών σημείων» του κάθε αυτιστικού παιδιού και στην ενίσχυσή τους.

Τέλος, η θεωρία ροής παίζει σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση των αυτιστικών ατόμων, καθώς αποτελεί στόχο, συμβάλλει στην αυτοενεργοποίηση των αυτιστικών ατόμων και αυξάνει την αυτοεκτίμησή τους.

ΚΕΦ. 8 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΘΕΜΙΤΟ ΝΑ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ

Εισαγωγή

Η τρέχουσα έρευνα αποδεικνύει διαρκώς πως οι τεχνολογικές εφαρμογές είναι όχι μόνο αποδεκτές και αποτελεσματικές, αλλά σταδιακά και απαραίτητες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και εκπαίδευση των αυτιστικών ατόμων και των ατόμων του περιβάλλοντός τους στη διάρκεια της καθημερινής ζωής (Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Boucenna et al 2014; Grynszpan et al 2014; Lee & Hyun 2015).

Στόχος όλων των εφαρμογών, συστημάτων και λοιπών εργαλείων της τεχνολογίας που σχεδιάζονται για να χρησιμοποιηθούν από τα αυτιστικά άτομα είναι να ενδυναμώσουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους και να αποσιωπήσουν τις αδυναμίες τους (για παράδειγμα το έλλειμμα στη θεωρία του νου που αναπτύχθηκε σε προηγούμενη ενότητα κ.ά.) (Huijnen et al 2016). Αυτό επιτυγχάνεται δημιουργώντας καλά ελεγχόμενα περιβάλλοντα τα οποία μειώνουν το άγχος που καταστάσεις της «πραγματικής» ζωής μπορεί να προκαλούν στα αυτιστικά άτομα, ώστε τα τελευταία να εξασκούνται, να εκπαιδεύονται και να μαθαίνουν με έναν τρόπο ασφαλή, περισσότερο προβλέψιμο και περισσότερο ευχάριστο από εκείνον όπου η μάθηση θα γινόταν αποκλειστικά και μόνο από ένα πρόσωπο (θεραπευτή/δάσκαλο/γονέα) (Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014).

Με βάση τη συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής και την εφαρμογή της συστημικής σκέψης στη σχεδίαση και την εκπαίδευση, αλλά και τις θεωρίες από τα επιμέρους επιστημονικά πεδία της νευροψυχολογίας, της γνωστικής, παιδαγωγικής και εκπαιδευτικής ψυχολογίας που αναλύθηκαν στα οικεία κεφάλαια, παρατίθενται στη συνέχεια οι αρχές που είναι θεμιτό να διέπουν τη σχεδίαση εργαλείων και συστημάτων που στοχεύουν στην επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών ατόμων:

Αρχή της εξατομίκευσης

Η αρχή της εξατομίκευσης προκύπτει από την έννοια της ετερογένειας (έλλειψη ομοιογένειας) που «διατρέχει» την αυτιστική διαταραχή στο σύνολό της, όπως αυτή αναπτύχθηκε στην οικεία ενότητα. Εξάλλου, η θεωρία της πολλαπλής νοημοσύνης και η εφαρμογή της στον αυτισμό, όπως αναπτύχθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, μπορεί να συμβάλλει στην ιχνηλάτηση των «δυνατών σημείων» του κάθε αυτιστικού παιδιού και στην ενίσχυσή τους (Takahashi 2013), στην ενθάρρυνσή του, στη δημιουργία αισθήματος εντός του, του «ανήκειν» και τελικά στη λειτουργική αυτονομία του. Εξάλλου, η θεωρία της δυσλειτουργίας της αισθητηριακής ολοκλήρωσης στον αυτισμό (σύμφωνα με την οποία άλλα παιδιά υπεραπαντούν στα αισθητηριακά ερεθίσματα του περιβάλλοντος και άλλα υποαπαντούν) αποτυπώνει και αυτή την ετερογένεια που διέπει την αυτιστική διαταραχή και συνεπόμενα την ανάγκη εξατομίκευσης σε κάθε σχεδιαστική προσπάθεια για αυτιστικά άτομα. Επιπλέον, η αρχή της εξατομίκευσης, όπως περιγράφεται στην παρούσα ενότητα, ευθυγραμμίζεται

με την πρώτη αρχή της Καθολικής Σχεδίασης, που ονομάζεται «Ισότιμη Χρήση» και υπαγορεύει πως η σχεδίαση είναι θεμιτό να παρέχει τα ίδια μέσα για χρήση από όλους τους χρήστες, εξατομικευμένα στο μέγιστο δυνατό βαθμό.

Εξάλλου, ο όρος «διαταραχές φάσματος αυτισμού» δηλώνει από μόνος του ότι δεν πρόκειται για μεμονωμένη διαταραχή, αλλά για μία «διαταραχή φάσματος» (πρόκειται για «spectrum disorder»), όρος που δεν έχει αλλάξει εδώ και πολλά χρόνια, παρά τις άλλες τροποποιήσεις (Wing 1996). Στο ένα άκρο της διαταραχής βρίσκεται το τύπου-Kanner αυτιστικό παιδί με τις σοβαρές μαθησιακές δυσκολίες, ενώ στο άλλο άκρο βρίσκεται το αυτιστικό άτομο υψηλής λειτουργικότητας.

Υπάρχει ποικίλη διαβάθμιση στην κλινική φαινοτυπική έκφραση του αυτισμού. Υπάρχουν παιδιά που δε θα μιλήσουν ποτέ και έχουν σοβαρά συμπτώματα και πολλαπλές δυσχέρειες στην καθημερινή τους ζωή και άλλα που έχουν ήπια συμπτώματα και καταλήγουν ακόμη και να κατακτούν ακαδημαϊκές δεξιότητες (υψηλής λειτουργικότητας) (Neurodevelopmental Work Group 2013; Volkmar & Klin 2005).

Υπάρχουν παιδιά που βαριούνται εύκολα, οπότε η αλληλεπίδραση και διέγερση πρέπει να είναι υψηλή, ώστε να διατηρείται η προσοχή τους, και άλλα που ενοχλούνται από την πολυπλοκότητα που συνεπάγεται η ταυτόχρονη παρουσία ήχων, εικόνων ή/και απτικών ερεθισμάτων.

Επίσης, το ίδιο άτομο μπορεί να παρουσιάζει διαφορές στις ικανότητές του και τη συμπεριφορά του μεταξύ των ημερών (Strickland 1997).

Επιπλέον, η διαφορετικότητα στη φαινοτυπική έκφραση περιλαμβάνει και διαφορετικότητα στο βαθμό που ο κάθε φαινότυπος εμφανίζεται.

Τέλος, κάθε θεραπευτικό ή εκπαιδευτικό εργαλείο έχει βρεθεί ότι βοηθά ορισμένα μόνο παιδιά και όχι όλα τα αυτιστικά παιδιά (Robins et al 2009).

Για τούτο, τα εργαλεία πρέπει να είναι δυναμικά, ώστε να αντισταθμίζουν τα μεταβαλλόμενα πρότυπα της ανάπτυξης και τις αντιφατικές απαντήσεις των αυτιστικών ατόμων. Είναι σημαντικό τα εργαλεία να μπορούν να προσαρμόζονται στις ανάγκες των παιδιών (ακόμη και στις ανάγκες του ίδιου παιδιού κατά τις διαφορετικές ημέρες θεραπείας/εκπαίδευσης), όπως επίσης, να ανιχνεύεται τελικά η ομάδα των αυτιστικών παιδιών που περισσότερο θα ωφεληθεί από τη χρήση του κάθε εργαλείου. Στον αυτισμό δεν υπάρχει ο «μέσος τύπος ασθενή» (“the average disabled person” or “average context”) (De Couvereur & Goossens 2011) και άρα δεν υφίσταται μία λύση που να ταιριάζει για όλους (Stahmer et al 2011).

Εξάλλου, οι διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης και διαχείρισης των αυτιστικών ατόμων συστήνουν πως οι οποιοσδήποτε θεραπείες και άλλου τύπου παρεμβάσεις σε αυτά τα άτομα πρέπει να χαρακτηρίζονται από υψηλού επιπέδου ειδικότητα και εξατομίκευση (Myers & Johnson 2014).

Η εξατομίκευση θα πρέπει να αφορά όχι μόνο το αυτιστικό άτομο (τα χαρακτηριστικά και τις δεξιότητές του) αλλά και το περιβάλλον του ατόμου (Saiano et al 2015).

Επίσης, η εξατομίκευση αφορά και το είδος της προς εκμάθηση δεξιότητας: κάποια εργαλεία είναι αποτελεσματικά για την εκπαίδευση και την εκμάθηση μιας δεξιότητας περισσότερο από κάποια άλλα. Για παράδειγμα, η χρήση των ρομπότ από τα αυτιστικά παιδιά είναι αποτελεσματική στο να μαθαίνουν οδηγίες και στη συνέχεια να ακολουθούν τις οδηγίες που έμαθαν. Αντίθετα, τα ρομπότ έχει βρεθεί ότι δεν είναι τόσο αποτελεσματικά στο να εκπαιδεύουν τα αυτιστικά παιδιά να διαπραγματεύονται κανόνες (Huijnen et al 2016).

Είναι φανερό ότι η κατανόηση της αρχής της εξατομίκευσης κατά τη σχεδίαση δημιουργεί τις προϋποθέσεις ώστε ο σχεδιαστής να συλλάβει νοητικά την ομάδα-στόχο για την οποία πρόκειται να σχεδιάσει, να γνωρίζει ότι εξ' ορισμού κάποια παιδιά θα ανταποκρίνονται περισσότερο από κάποια άλλα στη σχεδιαστική παρέμβαση και να οριστούν οι δεξιότητες στην εκμάθηση ή βελτίωση των οποίων μπορεί να συμβάλει το προϊόν σχεδίασης (Huijnen et al 2016).

Ο στόχος της εκπλήρωσης της αρχής της εξατομίκευσης στη σχεδίαση για τον αυτισμό είναι η επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών ατόμων και το εφελτήριο μιας «επικεντρωμένης στο χρήστη» (user-centred) σχεδιαστικής αντίληψης.

Αρχή της πολυπλοκότητας ή μη-προβλεψιμότητας

Η αρχή της πολυπλοκότητας προκύπτει από την ιδέα της απωλεσθείσας πολυπλοκότητας του ανθρώπινου οργανισμού ως ολιστικού συστήματος, όπως αναπτύχθηκε στην οικεία ενότητα. Η θεωρία του νου, η θεωρία της αδυναμίας κεντρικής συνοχής, η θεωρία Gestalt, η θεωρία της δυσλειτουργίας της αισθητηριακής ολοκλήρωσης και η θεωρία του μονοτροπισμού και της υπερεκλεκτικότητας του ερεθίσματος, επίσης, δομούν το θεωρητικό υπόβαθρο της συγκεκριμένης αρχής. Η συγκεκριμένη αρχή, επίσης, ευθυγραμμίζεται με την 3^η αρχή της Καθολικής Σχεδίασης («απλή και ενστικτώδης χρήση»), σύμφωνα με την οποία στη σχεδίαση στόχος θα πρέπει να είναι η μείωση της μη απαραίτητης πολυπλοκότητας, αλλά και την 4^η αρχή της Καθολικής Σχεδίασης («αντιληπτή πληροφορία»), σύμφωνα με την οποία πρέπει η σχεδίαση να παρέχει τις πληροφορίες προς εκμάθηση κατά επιμερισμένο τρόπο ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα αφομοίωσής τους.

Στον αυτισμό ο ανθρώπινος οργανισμός ως ολιστικό σύστημα έχει απωλέσει την πολυπλοκότητά του και συμπεριφέρεται με ομοιόμορφο και προβλέψιμο τρόπο. Τα αυτιστικά παιδιά έχουν δυσκολίες στο να εκδηλώνουν καινούργιους τύπους συμπεριφοράς (Turner 1999). Αυτή η έλλειψη της δημιουργικότητας οδηγεί στην άκαμπτη συμπεριφορά, που εκδηλώνεται στον τρόπο που παίζουν τα αυτιστικά παιδιά: αυτός ο τρόπος είναι περισσότερο πρωτογενής και χαρακτηρίζεται από έλλειψη ποικιλίας, συγκριτικά με τα παιδιά νευροτυπικής ανάπτυξης παρόμοιας ηλικίας και λειτουργικών δεξιοτήτων (Hobson et al 2009; Jarrold et al 1996; Lewis & Boucher 1995; Libby et al 1998; Williams 2003).

Το ζητούμενο είναι η επαναφορά της πολυπλοκότητας του ατόμου κατά την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον του, όπως και η εκμάθηση της έννοιας της αποδοχής του μη προβλέψιμου που διέπει τον πραγματικό κόσμο.

Τα αυτιστικά άτομα βρίσκουν δύσκολο το να αναλύσουν και να επεξεργαστούν πολύπλοκα σενάρια που περιλαμβάνουν ευρύ πλαίσιο μεταβλητών και επιλογών. Πρόκειται για ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της αυτιστικής διαταραχής που ονομάζεται «εκλεκτική προσοχή» (overselective attention) (Lovaas et al 1979) και που στη θετική της εκδοχή πρόκειται για περιορισμένου μεν εύρους εστίασης της προσοχής, όμως με ξεκάθαρη δυνατότητα διατήρησης του ενδιαφέροντος για εκτεταμένη χρονική περίοδο (Corbett & Abdullah 2005; Garretson et al 1990; Buchsbaum et al 1992; Casey et al 1993). Αυτή τους η δυσκολία έγκειται στη μειονεκτική ικανότητα που έχουν να διαχειρίζονται και να έρχονται σε επαφή με πολλές ενέργειες ταυτόχρονα (Hilton et al 2014).

Αντίθετα, τα αυτιστικά άτομα μαθαίνουν εύκολα μέσα σε καλά δομημένα, οριοθετημένα και προβλέψιμα περιβάλλοντα, μέσω πρακτικών που επαναλαμβάνονται σταθερά με συγκεκριμένη («στερεοτυπικού τύπου» θα λέγαμε) αλληλοδιαδοχή ενεργειών (αυτός ακριβώς ο τρόπος μάθησης και εκπαίδευσης εκμεταλλεύεται προς το καλό την ιδιότητα των αυτιστικών να στερεοτυπούν) (Saiano et al 2015).

Η ικανότητα ενός εργαλείου να δημιουργεί περιβάλλοντα τα οποία σταδιακά γίνονται πιο πολύπλοκα αυξάνει την αποτελεσματικότητά του (οδηγεί στην λειτουργική αυτονομία του αυτιστικού ατόμου) μέσα από διεργασίες ασφάλειας και ανοχής. Η συνολική διέγερση που υφίσταται το άτομο μπορεί να μειώνεται ή να ελαττώνεται και τα λάθη που μπορεί να συμβούν δεν είναι καταστροφικά (Strickland 1997).

Για παράδειγμα, ένα εργαλείο που θα είχε σκοπό να μαθαίνει το αυτιστικό άτομο πώς να διασχίζει το δρόμο με ασφάλεια, θα πρέπει να περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά σενάρια (δρόμος χωρίς φανάρια, δρόμος με φανάρια, φανάρια στην πράσινη, κόκκινη, πορτοκαλί ένδειξη, διασταύρωση δύο ή περισσότερων δρόμων, παρουσία άλλων πεζών, ζώων, κ.ά.), ώστε να εκπαιδευτεί το άτομο στην αυξημένη ποικιλία των καταστάσεων με τις οποίες μπορεί να έρθει αντιμέτωπο.

Αρχή της κλιμάκωσης ή διαβάθμισης

Η πολυπλοκότητα που θα προσφέρεται προς μάθηση πρέπει να κλιμακώνεται, δηλαδή να εμπλουτίζεται βαθμιαία, ώστε να μπορέσει να γίνει αποδεκτή από το αυτιστικό άτομο και έτσι το τελευταίο να εκπαιδευτεί. Δηλαδή, η εικόνα του κόσμου, όταν χρησιμοποιούμε ένα εργαλείο στο αυτιστικό άτομο, θα πρέπει αρχικά να είναι αφαιρετική και βαθμιαία να γίνεται πολύπλοκη (σε βαθμό ανάλογο με τη δεκτικότητα του κάθε ατόμου) έως ότου φτάσει την πολυπλοκότητα των ρεαλιστικών καταστάσεων, γιατί είναι η έλλειψη ευελιξίας και φαντασίας, η άκαμπτη συμπεριφορά αλλά και το αυξημένο άγχος που παρουσιάζει ο αυτιστικός στις νέες προκλήσεις.

Η έννοια της πολυπλοκότητας, όπως αναλύθηκε στην ενότητα της συστημικής θεώρησης του αυτισμού και οι θεωρίες του ελλείμματος του νου, της αδυναμίας κεντρικής συνοχής, της δυσλειτουργίας της αισθητηριακής ολοκλήρωσης, του intense world syndrome, του μονοτροπισμού και της πολλαπλής νοημοσύνης αποτελούν τις πηγές άρδευσης γνωστικού υλικού για την οικοδόμηση της συγκεκριμένης αρχής.

Επίσης, η 2^η, η 3^η και η 4^η αρχή της Καθολικής Σχεδίασης εμπεριέχονται κατά κάποιο τρόπο στην εν λόγω αρχή.

Στο προηγούμενο παράδειγμα εννοείται πως το αρχικό σενάριο θα ήταν να μάθουμε να βαδίζουμε πάνω στο πεζοδρόμιο, στη συνέχεια πώς να συμπεριφερόμαστε σε μια διασταύρωση χωρίς φανάρια και πεζούς ή αυτοκίνητα και βαθμιαία να εμπλουτίζουμε την εκπαιδευτική εργασία.

Αρχή της ελεγχόμενης μεταβλητότητας και ευελιξίας

Η ευελιξία είναι έννοια που κατέχει κεντρικό ρόλο σε κάθε κοινωνική κατάσταση. Κάθε κοινωνική κατάσταση είναι μοναδική και, επομένως, απαιτεί ευελιξία στην απόκριση, ανάλογα με τις λεπτές αποχρώσεις της κάθε περίπτωσης.

Κατά παρόμοιο τρόπο, η ευελιξία είναι κριτικής σημασίας στην αυτιστική διαταραχή, όπου η κοινωνικότητα και η επικοινωνία μειονεκτούν. Τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν σημαντική μειονεξία στο να αρχίσουν και να διατηρήσουν μια συζήτηση, στο να αρχίσουν και να διατηρήσουν βλεμματική επαφή, στο να χρησιμοποιήσουν την κατεύθυνση του βλέμματος ως πηγή πληροφορίας σχετικά με τους επικοινωνιακούς σκοπούς του ομιλητή, ενώ δεν λαμβάνουν υπόψη τους το επίπεδο ενδιαφέροντος και γνώσης του ακροατή (απουσία πρόσληψης μηνυμάτων από τον ακροατή – no input from the listener). Αυτό σηματοδοτεί ακαμψία (έλλειψη ευελιξίας) στη σκέψη τους και δυσκολία να μετατοπίζουν την προσοχή τους μεταξύ των αντικειμένων, ανθρώπων και θεμάτων ενδιαφέροντος (Parsons & Mitchell 2002).

Γνωστική ευελιξία, εξάλλου, είναι μία εκτελεστική λειτουργία που απαιτεί συχνή εναλλαγή από ένα μοτίβο απόκρισης σε ένα άλλο. Εκτελεστική λειτουργία είναι ένας όρος-ομπρέλα που περιλαμβάνει πολλές γνωστικές ικανότητες, όπως είναι η παρέμβαση ελέγχου, η αναστολή, ο σχεδιασμός, η μνήμη εργασίας κ.ά. Τα αυτιστικά άτομα, όπως έχει αναλυθεί, έχουν έλλειμμα στις δεξιότητες που περιλαμβάνονται στον όρο εκτελεστικές λειτουργίες.

Στην περίπτωση της σχεδίασης στον αυτισμό, θα πρέπει το εργαλείο να δίνει τη δυνατότητα ώστε η πολυπλοκότητα της κατάστασης προς εκμάθηση/διαχείριση να μπορεί είτε να αυξάνεται (αν η εκμάθηση της διαδικασίας προχωρά, ώστε να προχωρά στην επόμενη φάση ή αν το παιδί αποσπάται και δείχνει να βαριέται, ώστε να διατηρείται το επίπεδο προσοχής) ή να μειώνεται (αν δεν προχωρά). Είναι θεμιτό το εργαλείο να μπορεί να γίνεται απλό στη χρήση του έως του επιπέδου που είναι ανεκτό και ικανό να διαχειριστεί από το αυτιστικό άτομο (Strickland 1997).

Π.χ. σε ένα περιβάλλον δρόμου, σύμφωνα με το παραπάνω παράδειγμα θα πρέπει να δίνεται η δυνατότητα να προστίθενται αντικείμενα, πρόσωπα ή/και χρώματα ή αντίθετα να αφαιρούνται ανάλογα με το στάδιο εκμάθησης.

Η ευελιξία σχετίζεται με τον έλεγχο και την ασφάλεια. Η ευελιξία είναι προϋπόθεση του ελέγχου (όταν ένα εργαλείο είναι ευέλικτο σημαίνει ότι λειτουργεί σε ελεγχόμενο περιβάλλον) και έχει ως συνέπεια την ασφάλεια (όταν το περιβάλλον όπου εφαρμόζεται το εργαλείο είναι υπό έλεγχο, μειώνεται το άγχος των αυτιστικών παιδιών,

τα τελευταία καθίστανται ικανά να σχεδιάζουν πώς θα ενεργήσουν στη συνέχεια). Όταν τα αυτιστικά παιδιά γνωρίζουν ή σχεδιάζουν πώς θα ενεργήσουν στο άμεσο μέλλον, δε χρειάζεται να παράγουν τις στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες κινήσεις, που εκδηλώνουν όταν βιώνουν άγχος (Parsons & Mitchell 2002).

Οι στερεοτυπίες, από την άλλη, είναι κεντρικό-πυρηνικό σύμπτωμα της αυτιστικής διαταραχής που σχετίζεται με τη βαρύτητά της. Καθώς, λοιπόν, η ευελιξία ενός εργαλείου μπορεί να σχετίζεται με μείωση των στερεοτυπιών, συνάγεται ότι ανάγεται σε κύριο χαρακτηριστικό που είναι θεμιτό να διέπει τη σχεδίαση εργαλείων στον αυτισμό, που οδηγεί στην αύξηση της λειτουργικής αυτονομίας των ατόμων της συγκεκριμένης ομάδας.

Από την άλλη, η ευελιξία σχετίζεται με τη μεταβλητότητα. Η ικανότητα ευελιξίας παρέχει υψηλό επίπεδο μεταβλητότητας και άρα ποικιλίας. Η μεταβλητότητα σχετίζεται με τη θεωρία του νου (στον αυτισμό παρατηρείται σχετικό έλλειμμα, όπως έχει αναφερθεί στην οικεία ενότητα), τη δημιουργικότητα και τη φαντασία. Η έννοια της μεταβλητότητας κατέχει, επίσης, κεντρικό ρόλο στην αυτιστική διαταραχή. Τα αυτιστικά άτομα επιδεικνύουν μειωμένη μεταβλητότητα και ποικιλία στη συμπεριφορά τους, κάτι που είναι φανερό στη μειωμένη ικανότητα που έχουν για συμβολικό παιχνίδι (Murdoch et al 2013). Οι δεξιότητες στο συμβολικό και το γενικότερο παιχνίδι στα αυτιστικά παιδιά είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης της ανάπτυξης και εξέλιξης του λόγου και, κατά συνέπεια, των γλωσσικών, συναισθηματικών και κοινωνικών δεξιοτήτων (Toth et al 2006).

Η ανάλυση των εννοιών της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας στον αυτισμό της οικείας ενότητας, αλλά και οι θεωρίες της δυσλειτουργίας των εκτελεστικών λειτουργιών, του ελλείμματος του νου και της αδυναμίας κεντρικής συνοχής συνέβαλαν στο να διατυπωθεί αυτή η αρχή. Η εν λόγω αρχή ευθυγραμμίζεται με τη 2^η αρχή Καθολικής Σχεδίασης που περιλαμβάνει την ευελιξία στη χρήση γενικά, καθώς η σχεδίαση πρέπει να εξυπηρετεί μεγάλο εύρος ικανοτήτων και προτιμήσεων των ατόμων.

Αρχή της εξοικείωσης

Το αυτιστικό άτομο έχει εξαιρετική αντίσταση σε μη οικείες εμπειρίες, όπως έχει ήδη αναλυθεί. Έτσι, βασική αρχή του σχεδιασμού εργαλείων για αυτή την κατηγορία ατόμων είναι ότι τα εργαλεία πρέπει να περιλαμβάνουν οικείες για αυτά δραστηριότητες ή προγράμματα.

Η συγκεκριμένη αρχή εκπορεύεται από την ανάλυση των εννοιών της πολυπλοκότητας και της αφθονίας στον αυτισμό, ενώ και οι κεντρικές θεωρίες (έλλειμμα του νου, αδυναμία κεντρικής συνοχής), όπως και η θεωρία του Intense World Syndrome και του μονοτροπισμού/υπερεκλεκτικότητας του ερεθίσματος παρέχουν θεωρητικό υπόβαθρο για την παραπάνω αρχή.

Για παράδειγμα, αν το αυτιστικό παιδί γνωρίζει μόνο το μπλε και το κόκκινο χρώμα, στο σχεδιασμό εργαλείου/εφαρμογής σχετικά με την εκμάθηση ασφαλούς διάσχισης του δρόμου, όταν εισαχθεί η έννοια του αυτοκινήτου, αυτό πρέπει να είναι

κόκκινο ή μπλε και όχι άλλο χρώμα. Αν π.χ. πρέπει να φορέσει γυαλιά ή ακουστικά, θα πρέπει αυτά να προσομοιάζουν με κάποια με τα οποία το παιδί έχει ήδη έρθει σε επαφή από προηγούμενες εμπειρίες του. Επίσης, η φυσική εμφάνιση ρομπότ που μοιάζει με κάποιο οικείο ζώο ή γνωστό προς το παιδί παιχνίδι, εμπίπτει στην ως άνω αρχή.

Η εκπλήρωση της αρχής της εξοικείωσης προετοιμάζει το έδαφος για την εκπλήρωση της αρχής της γενίκευσης (Murdoc et al 2013), που αναφέρεται παρακάτω και έτσι ενισχύει την αποτελεσματικότητα του εργαλείου και ακολούθως τη λειτουργική αυτονομία του αυτιστικού ατόμου.

Στο παράδειγμα της σχεδίασης της φυσικής εμφάνισης ενός ανθρωποειδούς ρομπότ, η εφαρμογή των ως άνω αρχών θα περιλάμβανε π.χ. η εμφάνιση του ρομπότ να είναι απλή, φυσική, με όσο το δυνατόν απλούστερα σχέδια στα ρούχα και την υφή των υφασμάτων (προς αποφυγή της αισθητηριακής υπερφόρτωσης των αυτιστικών παιδιών – αρχή της πολυπλοκότητας). Το μέγεθος του ρομπότ μπορεί να είναι μικρό ή μεγαλύτερο. Το παιδί μπορεί να κρατά το ρομπότ αν είναι μικρού μεγέθους, δημιουργώντας έτσι μια φυσική σύνδεση μαζί του, η οποία ενισχύει αισθήματα στοργής απέναντι στο ρομπότ (αρχή εξοικείωσης). Το μέτριο μέγεθος του ρομπότ, επίσης, επιτρέπει την εύκολη μεταφορά του, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα γενίκευσης των κοινωνικών δεξιοτήτων σε διαφορετικά περιβάλλοντα (Dickstein-Fischer & Fischer 2014) (αρχή γενίκευσης). Θα μπορούσε να φοράει καπέλο ή/και γυαλιά ηλίου (να προσιδιάζει, δηλαδή, στη φυσική εμφάνιση ενός παιδιού) ή να έχει τη φωνή ενός ατόμου αναγνωρίσιμου προς το παιδί ατόμου (π.χ της μητέρας ή του πατέρα του) (αρχή της εξοικείωσης), που ωστόσο στη συνέχεια των θεραπευτικών συνεδριών θα μπορούσε να περιλαμβάνει μια άγνωστη φωνή (αρχή κλιμάκωσης και αρχή μεταβλητότητας). Θα μπορούσε, ωστόσο, να αλλάζει τα ρούχα του, να αλλάζει την κόμμωσή του ή ακόμη να υπάρχει και η εκδοχή του θήλεος (προσαρμοζόμενο σε έναν άλλο ρόλο) (αρχή μεταβλητότητας και ευελιξίας). Στην περίπτωση του λόγου που παράγει το ρομπότ, είναι θεμιτό οι προτάσεις που εκφέρει να είναι σύντομες και η ταχύτητα εκφοράς αργή, ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα κατανόησης εκ μέρους του αυτιστικού ατόμου, ο δε τόνος της φωνής ουδέτερος (αρχή της πολυπλοκότητας). Επίσης, το ρομπότ θα μπορούσε να παράγει και ήχους από την καθημερινή ζωή (ήχους ζώων, αυτοκινήτων, ρολογιού, κ.ά) ώστε να δημιουργεί σταδιακά εξοικείωση του παιδιού με περιβάλλοντα που θα συναντήσει κατά την κοινωνικοποίησή του (αρχή της πολυπλοκότητας και αρχή της κλιμάκωσης). Το ρομπότ θα πρέπει να εκτελεί μία λειτουργία κάθε φορά (π.χ σε άλλο χρόνο θα κινείται και σε άλλο χρόνο θα μιλά), ώστε να μη δημιουργείται αισθητηριακή υπερφόρτωση του παιδιού καθώς θα προσπαθεί να επεξεργαστεί ταυτόχρονα ερεθίσματα. Μεταξύ των διαφόρων ενεργειών του ρομπότ θα πρέπει να υπάρχει παύση, ώστε να δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης του παιδιού το οποίο θα προσπαθεί να επεξεργαστεί την προηγούμενη πληροφορία (Huijnen et al 2017). Η επόμενη ενέργεια του ρομπότ (κίνηση, λόγος, κ.λ.π) θα πρέπει να εισάγεται σταδιακά και ήρεμα (αρχή πολυπλοκότητας και αρχή κλιμάκωσης). Γενικά, τα αυτιστικά άτομα θα μπορούσαν να αλληλεπιδρούν στην αρχή με ένα περισσότερο απλοϊκό ρομπότ, και καθώς εκπαιδεύονται και εξοικειώνονται, να έρχονται σε επαφή με ένα περισσότερο ρεαλιστικό ρομπότ (Ricks & Colton 2010) (αρχή της εξατομίκευσης και αρχή της κλιμάκωσης/διαβάθμισης).

Αρχή της επαναληψιμότητας

Το εργαλείο πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα της επανάληψης, καθώς τα αυτιστικά άτομα μαθαίνουν καλύτερα σε καλά δομημένα περιβάλλοντα μέσω πρακτικών που επαναλαμβάνονται με στερεότυπο τελετουργικά τρόπο.

Η αρχή εκμεταλλεύεται προς το θετικό την ιδιότητα των αυτιστικών να στερεοτυπούν (Saiano et al 2015) και εκπορεύεται από την έννοια της μειωμένης πολυπλοκότητας στην αυτιστική διαταραχή.

Εξάλλου, η επανάληψη βοηθά στο να κωδικοποιηθεί σε νοήμονα εσωτερικά σύμβολα η γνώση που αποκτήθηκε και στη συνέχεια να αποθηκευτεί στη μνήμη (Bandura 1986).

Σύμφωνα με τον Bandura, οι τέσσερις διαδικασίες που περιλαμβάνονται στη μάθηση, είναι: η προσοχή (εστιάζω την προσοχή και τις αισθήσεις σε αυτό που πρόκειται να μάθω), η διατήρηση (κωδικοποίηση σε σύμβολα και αποθήκευση της γνώσης στη μνήμη), η παραγωγή (παραγωγή συμπεριφοράς σύμφωνα με αυτά που έμαθα), η ενίσχυση (μαθαίνω καλύτερα ό,τι σχετίζεται με κάποιο είδος ενίσχυσης/αμοιβής).

Η επανάληψη αποτελεί το μέσο διατήρησης της δεξιότητας που μαθαίνεται. Η διατήρηση της γνώσης αυτής με τη σειρά της αποτελεί προϋπόθεση για γενίκευση, δηλαδή μεταφορά της αποκτηθείσας δεξιότητας στον πραγματικό κόσμο με την παραγωγή της ανάλογης συμπεριφοράς.

Η αρχή της γενίκευσης

Γενίκευση είναι ο τρόπος ανάπτυξης της γνώσης δια της νοητικής μετάβασης από το μερικό στο γενικό. Αυτή η ικανότητα συνδέεται ισχυρά με την ικανότητα ανεύρεσης ομοιοτήτων στις διαφορετικές καταστάσεις, μια ικανότητα που συνδέεται ισχυρά με την αφαίρεση, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί την προϋπόθεση της προσαρμοστικότητας σε νέες συνθήκες, ιδιότητα εγγενής στα περισσότερα άτομα με φυσιολογική ανάπτυξη.

Όταν ένα άτομο αναγνωρίσει ομοιότητες στις συνθήκες της παρούσας κατάστασης με έννοιες τις οποίες έχει ήδη μάθει, τροποποιεί τη συμπεριφορά του προς την κατεύθυνση εκείνη που προσομοιάζει περισσότερο με εκείνο που γνωρίζει και προσαρμόζεται στις τρέχουσες συνθήκες το περισσότερο δυνατό.

Τα αυτιστικά άτομα έχουν σημαντικό έλλειμμα στην αφαιρετική ικανότητα και έλλειμμα στη θεωρία του νου. Έτσι, όταν έρχονται αντιμέτωπα με μια καινούργια κατάσταση δεν ξέρουν από πού να αρχίσουν. Είναι σύνηθες τότε να παρατηρούμε τα αυτιστικά άτομα να προσπαθούν να φέρουν τα πράγματα στους δικούς τους όρους μέσω ξεσπασμάτων συμπεριφοράς ή να αποσύρονται σε επίμονα, τελετουργικά μοντέλα συμπεριφοράς και εμμονές στη σκέψη, που χαρακτηρίζονται από ανάγκη για ομοιομορφία και προβλεψιμότητα στη δράση και την επικοινωνία. Αυτά συνιστούν

απάντηση-φυγή. Το αποτέλεσμα είναι ότι η παρουσία καινοφανών καταστάσεων δεν οδηγεί σε προσαρμογή. Η προσαρμοστικότητα στην αλλαγή παραβλάπεται από τον επαναλαμβανόμενο τρόπο συμπεριφοράς (Cashin & Waters 2006). Η έλλειψη της ικανότητας γενίκευσης στον αυτισμό οδηγεί στη στερεότυπη συμπεριφορά και τις εμμονές στη σκέψη των αυτιστικών (Strickland 1997). Η θεωρία της αδυναμίας κεντρικής συνοχής και η θεωρία Gestalt, επίσης, συμβάλλουν στην οικοδόμηση της αρχής της γενίκευσης.

Ένα αποτελεσματικό εργαλείο/εφαρμογή θα πρέπει, λοιπόν, να ικανοποιεί την αρχή της γενίκευσης. Γενίκευση στην περίπτωση αυτή είναι η ιδιότητα να μπορούν οι νεοκατακτηθείσες ικανότητες του αυτιστικού ατόμου να εφαρμοστούν στον πραγματικό κόσμο. Άρα, το εργαλείο θα πρέπει τελικά να καθιστά το αυτιστικό άτομο ικανό να μεταφέρει τη δεξιότητα που απέκτησε κατά την αλληλεπίδρασή του με αυτό (το εργαλείο) στον πραγματικό κόσμο, δηλαδή, πέραν του χρόνου και του τόπου που έλαβε χώρα η εκπαίδευση/θεραπεία.

Για παράδειγμα, αν η λειτουργία της εκμάθησης με το εργαλείο ήταν να μάθει το αυτιστικό άτομο να λέει «γεια» όταν συναντά κάποιο πρόσωπο, η εκπλήρωση της αρχής θα ήταν αν το αυτιστικό άτομο εισερχόμενο σε δωμάτιο όπου βρίσκεται κάποιος να πει «γεία». Ένα άτομο το οποίο διδάσκεται να διασχίζει ένα δρόμο σε περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας θα μπορεί να γενικεύσει τη δεξιότητα για άλλο δρόμο, αν οι διαφορές μειωθούν, ώστε οι ομοιότητες να είναι αναγνωρίσιμες. Ένα παράδειγμα μπορεί να είναι δύο δρόμοι οι οποίοι είναι πανομοιότυποι, πλην μιας πόρτας σε ένα συγκεκριμένο κτίριο. Οι διαφορές μπορεί να αυξάνονται σταδιακά ώστε να διδαχθεί τελικά το θέμα-στόχος: η διάσχιση του δρόμου. Ένα τέτοιο εργαλείο διέπεται από την αρχή της γενίκευσης, την οποία προάγει σταδιακά (Strickland 1997).

Η ικανοποίηση της αρχής της γενίκευσης είναι κριτήριο της αποτελεσματικότητας του εργαλείου στην προκειμένη περίπτωση.

Αρχή του αυτοελέγχου

Θα ήταν σημαντικό το εργαλείο να δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να παρακολουθεί τον εαυτό του να εκτελεί το καθήκον στο οποίο έχει εκπαιδευτεί.

Αυτό θα συμβάλλει, όπως έχει αναλυθεί, στην ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων (των οποίων η ελλειμματικότητα στην αυτιστική διαταραχή είναι σημαντική) μέσω της μίμησης, στη βελτιστοποίηση της αυτοαναφοράς του αυτιστικού ατόμου και τελικά στη γενίκευση, δηλαδή της μεταφοράς της συμπεριφοράς/δεξιότητας που κατακτήθηκε στον πραγματικό κόσμο και περιβάλλον.

Η αρχή του αυτοελέγχου προκύπτει από τη θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Bandura, η οποία αναλύθηκε στην οικεία ενότητα. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η ανθρώπινη συμπεριφορά πρωτογενώς μαθαίνεται μέσω της παρατήρησης και παρακολούθησης των άλλων (observational learning) (Bandura 1986). Η μάθηση μέσω παρατήρησης αφορά στη γνωστική και συμπεριφορική αλλαγή που συμβαίνει ως αποτέλεσμα της παρατήρησης των άλλων που εμπλέκονται σε παρόμοιες ενέργειες.

Όταν ένα άτομο επιδεικνύει μια συμπεριφορά, αυτή μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο μίμησης. Αυτή η παρατήρηση της συμπεριφοράς μπορεί να γίνει είτε με παρακολούθηση ζωντανών μοντέλων να εκτελούν μια συμπεριφορά (vivo modeling), είτε με παρακολούθηση καταγραφής (φίλμ, βίντεο) (video modeling), είτε με τη φαντασία. Είναι ευνόητο ότι η διαδικασία αυτή σχετίζεται με την απόδοση προθέσεων στους άλλους, δηλαδή, με τη θεωρία του νου (Meltzoff 1996).

Η μάθηση μέσω παρακολούθησης βίντεο (video modeling) έχει βρεθεί αποτελεσματική (για ποικίλες δεξιότητες – κοινωνικές, γλωσσικές, στο παιχνίδι, στα ψώνια κ.ά.) όχι μόνο σε άτομα νευροτυπικής εξέλιξης (Bandura et al 1961; Meltzoff 1996), αλλά και σε αυτιστικά παιδιά (Ayres & Langone 2005; Charlop & Walsh 1986; Charlop & Milstein 1989; Corbett & Abdullah 2005; D’Ateno et al 2003; Haring et al 1987).

Το video modeling εκμεταλλεύεται την ιδιότητα των αυτιστικών να παρουσιάζουν υπερ-εστιασμένη προσοχή, να αρέσκονται στα οπτικά (παρά σε άλλα, π.χ φωνητικά) ερεθίσματα και την εγγενή τους αποφυγή όσον αφορά την κοινωνική αλληλεπίδραση, ώστε έχει τελικά αυτά τα θετικά αποτελέσματα (προάγει τη γενίκευση των δεξιοτήτων) στη μάθηση των αυτιστικών (Corbett et al 2005; Charlop et al 2000; Sherer et al 2001).

Ένας τύπος μάθησης μέσω παρακολούθησης βίντεο είναι το self-video modeling (μάθηση μέσω αυτό-παρατήρησης), όπου το παιδί παρακολουθεί στο βίντεο τον ίδιο του τον εαυτό να εκτελεί κάποια δεξιότητα. Το self-video modeling έχει βρεθεί αποτελεσματική διαδικασία ως προς τη διδασκαλία στα αυτιστικά παιδιά διαφόρων δεξιοτήτων, όπως η έναρξη αλληλεπίδρασης με συνομήλικους (Buggey 2005) και η έκφραση αυθόρμητου αιτήματος (Wert & Neisworth 2003).

Το μοντέλο της αυτορρυθμιστικής μάθησης (self-regulated strategy development - SRSD - model) (Graham & Harris 1989), που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες με παιδιά με μαθησιακές δυσκολίες, μπορεί να σχετίζεται με τα θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζει το self-video modeling στον αυτισμό.

Ο παράγων άνθρωπος

Ο ανθρώπινος παράγοντας κατά τη χρήση εργαλείων με σκοπό την εκμάθηση δεξιοτήτων (ιδίως όταν πρόκειται για κοινωνική επικοινωνία, συναισθηματικά ερεθίσματα, μίμηση, βλεμματική επαφή) είναι απαραίτητος, ώστε το «αυτιστικό άτομο να μη γίνει περισσότερο αυτιστικό». Ο παράγων άνθρωπος κατέχει κυρίαρχο ρόλο στη σχεδίαση, καθώς κυρίαρχη είναι η έννοια της συνδεσιμότητας στον αυτισμό.

Ο εκπαιδευτής, που με τη φωνή του ή/και τις χειρονομίες του καθοδηγεί, ενθαρρύνει ή απλά παρίσταται στα πιο προχωρημένα εκπαιδευτικά στάδια, αλλά και η παρουσία συνομηλίκων, κρίνονται απαραίτητοι σε όλη τη διαδικασία εκμάθησης του εργαλείου.

Εξάλλου, ο κύριος στόχος στην εκπαίδευση ενός αυτιστικού ατόμου είναι η επίτευξη της αλληλεπίδρασης με τους ανθρώπους (και όχι απλά η εκμάθηση

δεξιοτήτων). Έτσι, ο παράγων άνθρωπος (με την έννοια του θεραπευτή ή/και των συνομηλίκων, γονέων, κ.ά) είναι πολύ σημαντικός για την επίτευξη της τριαδικής αλληλεπίδρασης.

Ειδικότερα, στην περίπτωση που το εργαλείο είναι ένα ρομπότ, ο παράγων άνθρωπος μπορεί να είναι ο θεραπευτής, ένας συμμαθητής ή ο γονέας και το ρομπότ μπορεί να αποτελέσει το μεσολαβητή της επικοινωνίας του αυτιστικού παιδιού με το άλλο άτομο. Σε πειράματα (Robins et al 2005; Robins et al 2006; Robins et al 2009) τριαδικής αλληλοεπίδρασης (triadic interaction) που συμμετείχαν δύο παιδιά και ένα ρομπότ, παρατηρήθηκε ότι το ένα παιδί πήγε να αλληλοεπιδράσει με το ρομπότ, μόνο όταν είδε το άλλο παιδί να παίζει μαζί του. Επίσης, στο πείραμα ένα παιδί πήρε τον ερευνητή από το χέρι και τον οδήγησε προς το ρομπότ για να παίζει και αυτός μαζί του. Αλλού, όταν το παιδί αντιλήφθηκε ότι το πόδι του ρομπότ είχε σπάσει, προσπάθησε να πληροφορήσει τον ερευνητή, και σε άλλες περιπτώσεις το παιδί κατάλαβε ότι το ρομπότ ελεγχόταν από τον ερευνητή και τον διόρθωσε σε κάποια λάθη που έκανε σε διάφορα παιχνίδια. Έτσι, σε μία τέτοια τριαδικού τύπου αλληλοεπίδραση το ρομπότ είναι ο *μεσολαβητής* της επικοινωνίας του αυτιστικού παιδιού με κάποιο άλλο άτομο.

Είναι σημαντική, λοιπόν, η παρουσία του ανθρώπου σε οποιαδήποτε επαφή του αυτιστικού ατόμου με τεχνολογικές εφαρμογές/εργαλεία εκπαίδευσης, ακόμη και αν πρόκειται για κοινωνικό ρομπότ, όχι μόνο γιατί ο άνθρωπος είναι απαραίτητος στο να εξασφαλιστεί η αυτονομία του εργαλείου (π.χ. μέσω τηλεχειρισμού, κ.ά.) αλλά και γιατί είναι θετικό για το ίδιο το αυτιστικό παιδί. Αυτός είναι και ένας από τους βασικούς λόγους που οι διάφορες ερευνητικές ομάδες προσπαθούν να κάνουν π.χ. τα ρομπότ όσο το δυνατόν πιο φιλικά προς το χρήστη, με σκοπό ο κάθε θεραπευτής να ελέγχει μόνος ένα τέτοιο ρομπότ σε πραγματικό χρόνο κατά την αλληλεπίδραση. Επίσης, επί του παρόντος οι συνεδρίες με το εργαλείο είναι τριαδικές, με την έννοια της παρουσίας του εργαλείου, του παιδιού και του θεραπευτή ή/και του χειριστή του εργαλείου. Ενθαρρύνεται όμως και στο μέλλον η τριαδική αλληλεπίδραση (παιδί-εργαλείο-θεραπευτής ή παιδί-εργαλείο-άλλο παιδί), ώστε να μην υπάρξει περαιτέρω αποξένωση του ατόμου από τους γύρω του και μεγεθυνθούν, αντί να εξομαλυνθούν, τα προβλήματα κοινωνικοποίησης των ατόμων αυτών.

Σε καμία περίπτωση οποιοδήποτε τεχνολογικό εργαλείο, ακόμη και αν πρόκειται για ρομπότ δεν μπορεί να υποκαταστήσει την ανθρώπινη επαφή, αλλά μπορεί να βοηθήσει και μόνο, στη δημιουργία μιας social ecology, δηλαδή, στην κατάσταση όπου οι μηχανές βοηθούν άτομα με μειονεξία στις κοινωνικές δεξιότητες να εντάξουν τους εαυτούς τους στον πολύπλοκο κόσμο που ζούμε. Εξάλλου, έρευνες έχουν δείξει ότι η μίμηση κινήσεων του σώματος και η εκτέλεση πράξεων της καθημερινής ζωής υποστηρίζονται σε υψηλότερο βαθμό κατά την αλληλεπίδραση με τον άνθρωπο, παρά με το ρομπότ (Duquette et al 2008; Robins et al 2007). Τέλος, όπως έχει αναφερθεί, η παρουσία και συνεργασία του ανθρώπου (θεραπευτή/δασκάλου ή/και συμμαθητών) είναι απαραίτητη κατά τις θεραπευτικές συνεδρίες στον αυτισμό (Bekele & Lahiri et al 2013; Vanderborght et al 2012).

Οι παραπάνω αρχές είναι θεμιτό να λαμβάνονται υπόψη κατά τη σχεδίαση εργαλείων στον αυτισμό, καθώς είναι γνωστό ότι τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν ισχυρές και «άκαμπτες» συμπάθειες και αποστροφές (Trevanthen & Delafield-Butt

2013) και αν αντιπαθήσουν ένα εργαλείο, δε θα είναι δυνατό να εμπλακούν για αλληλεπίδραση μαζί του. Επιπλέον, η εκπλήρωση των αρχών αυτών αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας «κατάστασης ροής» κατά την αλληλεπίδραση του ατόμου με το προϊόν σχεδίασης (αυτοενεργοποίηση των αυτιστικών ατόμων και αύξηση της αυτοεκτίμησής τους τελικά), γεγονός ζωτικής σημασίας, καθώς υποδηλώνει την ισχυρή αποτελεσματικότητα του εργαλείου, που είναι και ο τελικός στόχος.

ΚΕΦ. 9 ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ/ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΩΣ ΤΩΡΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ

Εισαγωγή

Η πρώτη παρέμβαση και ενδυνάμωση των αυτιστικών ατόμων είναι κριτικής σημασίας για την τελική τους λειτουργικότητα και αυτονομία.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναθεώρησε την οπτική του ως προς την έννοια της «αναπηρίας» και τη θεωρεί μία εξελισσόμενη έννοια, αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του ατόμου με το περιβάλλον του. «Η αναπηρία», σημειώνει, «προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ των ατόμων με μειονεξία και διαφόρων συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών φραγμών που παρεμποδίζουν την πλήρη και αποτελεσματική τους συμμετοχή στην κοινωνία σε βάση ισότιμη με τους άλλους» (WHO 2011). Όταν αίρονται αυτοί οι φραγμοί που εμποδίζουν τα άτομα με μειονεξία στην καθημερινή τους ζωή, τότε η συμμετοχική κοινωνική αλληλεπίδραση των τελευταίων βελτιώνεται. Οι διάφορες μορφές τεχνολογίας αρωγής (assistive technologies), όταν σχεδιάζονται και εφαρμόζονται κατάλληλα, με σκοπό την αντιμετώπιση των αναγκών του κάθε χρήστη και του περιβάλλοντός του, είναι αποτελεσματικά εργαλεία που ενδυναμώνουν την ανεξαρτησία και βελτιώνουν τη συμμετοχικότητα του ατόμου (WHO 2011).

Ποικιλία τέτοιων συστημάτων αρωγής έχουν προταθεί για τα αυτιστικά άτομα. Τα κύρια εργαλεία/τεχνολογικές εφαρμογές που έχουν έως τώρα εφαρμοστεί στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού μπορούν να ταξινομηθούν στις εξής κατηγορίες: εφαρμογές σε υπολογιστή (με βίντεο ή/και εικόνες), εικονική πραγματικότητα και ρομπότ (Boucenna 2014, Περβανίδου 2016).

Συνοπτικά, κάθε μία από αυτές τις κατηγορίες συμβάλλει σε διαφορετικούς τομείς της μαθησιακής διαδικασίας για τα αυτιστικά παιδιά.

Οι εφαρμογές στον υπολογιστή με βίντεο ή/και εικόνες συμβάλλει στην εκμάθηση δεξιοτήτων της καθημερινής ζωής και στη διαδοχή από τη μία δεξιότητα στην άλλη.

Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας συμβάλλουν στην εκμάθηση γνωστικών εννοιών (όπως η αντίληψη/αίσθηση, η φαντασία, η έννοια του χρόνου, τα συναισθήματα των άλλων).

Τα ρομπότ, τέλος, διεγείρουν τη διαδικασία του παιχνιδιού και της εμπλοκής στην κοινωνική αλληλεπίδραση (Brok & Sterkenburg 2014).

Ειδικές εφαρμογές

Πρόκειται για τεχνολογικά εργαλεία που σχεδιάστηκαν για υπολογιστές, τάμπλετ ή κινητά, όπως τα εργαλεία εναλλακτικής επικοινωνίας. Οι εφαρμογές αυτές δεν είναι ειδικές στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, μιας και στοχεύουν

κυρίως στην επικοινωνία μέσα από εικόνες και ήχους. Οι εφαρμογές αυτές είναι ευρέως αποδεκτές γιατί είναι απλές στη χρήση, μια και δουλεύουν με καθημερινές έννοιες και αντικείμενα, ωστόσο εκμεταλλεύονται την ιδιότητα των αυτιστικών παιδιών να «αρέσκονται» ιδιαίτερα στην τεχνολογία (Delano 2007; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015).

Χρησιμοποιείται συνήθως εικόνα ή συνδυασμένη εικόνα με ήχο σαν επικοινωνιακό μέσο. Το συνηθέστερο επικοινωνιακό μέσο που χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι μία εικόνα ή συνδυασμός εικόνας και ήχου. Η συμμετοχή, ωστόσο, του ανθρώπινου παράγοντα, είναι ουσιώδους σημασίας. Με άλλα λόγια, ένα άλλο άτομο πρέπει να συμμετέχει στο σύστημα και το οποίο καλεί και «υποχρεώνει» το αυτιστικό άτομο να συμμετέχει και εκείνο και έτσι να επικοινωνεί.

Πιο σύνθετες εφαρμογές μπορεί να είναι η διήγηση ιστορίας και οι διαδραστικοί διάλογοι που ενθαρρύνουν το παιδί να συμμετέχει. Επίσης, άλλες εφαρμογές μπορεί να χρησιμοποιούν τη βλεμματική επικοινωνία με τον εξεταστή και την ταχύτητα ανταπόκρισης του παιδιού στις δοκιμασίες ως υποχρεωτικές παραμέτρους στην εξάσκηση των γνωστικών δεξιοτήτων στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, καθώς και στη μέτρηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης.

Ακόμη, μέσω των εφαρμογών αυτών, μπορεί ένα παιδί να εξασκηθεί σε γλωσσικά στοιχεία της καθομιλουμένης γλώσσας και τη σημασία τους, ανάλογα με τη χρήση του λόγου, την προσωδία, κ.ά. (Murdock et al 2013; Delano 2007; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015).

Έρευνες έχουν δείξει ότι τα αυτιστικά παιδιά ολοκλήρωναν δοκιμασίες ελέγχου γνωστικών λειτουργιών καλύτερα όταν υποβάλλονταν στη δοκιμασία μέσω του υπολογιστή (ηλεκτρονική μορφή του WCST, για παράδειγμα) και ήταν ο υπολογιστής (και όχι ο εξεταστής) που αξιολογούσε την επίδοσή τους (Pascualvaca et al 1998; Ozonoff 1995).

Παράδειγμα αποτελεί η παρακολούθηση βίντεο στον υπολογιστή για τη διδασκαλία κάποιας δεξιότητας της καθημερινής ζωής (όπως τα βήματα ψησίματος ενός σάντουιτς). Το βίντεο μπορεί να προβάλλεται εξ' ολοκλήρου – video modelling – και στη συνέχεια τα εκπαιδευόμενα άτομα εμπλέκονται στο να αναπαράγουν τη διαδικασία την οποία διδάχθηκαν, ή να προβάλλεται τμηματικά, σε επιμέρους κομμάτια – video prompting. Σε σημαντικό ποσοστό έχει βρεθεί ότι τα άτομα αυτά κατορθώνουν να εκπληρώνουν τη δεξιότητα με βαθμό ανεξαρτησίας, δίχως να στηρίζονται στον υπολογιστή και το βίντεο. Ωστόσο, έχει, επίσης, φανεί ότι όταν μερικές εβδομάδες αργότερα τα άτομα αυτά εκτελούσαν τη δεξιότητα-στόχο χωρίς τεχνολογική υποστήριξη, το επίπεδο επίτευξης του στόχου μειωνόταν (μειωμένη ικανότητα τελικής γενίκευσης) (Dauphin et al 2004; Van Laarhoven et al 2010). Με το βίντεο διδάσκονται δεξιότητες της καθημερινής ζωής και η μετάβαση από τη μια διαδικασία/καθήκον στην άλλη (Mechling & Savidge 2011).

Επίσης, το βίντεο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ηχητικά ή/και εικονογραφημένα μηνύματα, συμβάλλοντας έτσι στην προσαρμογή προς τις ανάγκες του κάθε εκπαιδευόμενου ατόμου.

Απαραίτητη είναι η ανθρώπινη συνιστώσα σε αυτά τα συστήματα: ένα άλλο άτομο (ανθρώπινος παράγοντας) λαμβάνει μέρος στο σύστημα, έτσι ώστε να παρακινεί τα αυτιστικά άτομα και έτσι τα τελευταία να «υποβάλλονται σε υποχρέωση» επικοινωνίας.

Γενικά, όλες αυτές οι εφαρμογές χαρακτηρίζονται από σταθερότητα, οικειότητα, προβλεψιμότητα και δυνατότητα προσαρμογής ώστε να καλύπτουν τις διαφορετικές ανάγκες των ατόμων. Επίσης, το είδος και το ποσό της όποιας (ακουστικής, οπτικής κ.λ.π.) πληροφορίας ελέγχεται απόλυτα, επιτρέποντας έτσι στις βασικές δεξιότητες να μπορούν να ολοκληρωθούν και να καλλιεργηθούν, δίχως την ύπαρξη ανταγωνιστικών ή άλλων παραγόντων περίσπασης προσοχής (Parsons & Mitchell 2002).

Ωστόσο, δεν έχουν τη δυνατότητα να είναι διαδραστικές.

Παιχνίδια μεικτής/εικονικής πραγματικότητας

Στα παιχνίδια μεικτής/εικονικής πραγματικότητας τεχνητά στοιχεία ενσωματώνονται στον πραγματικό κόσμο.

Η εικονική πραγματικότητα παρουσιάζει τρισδιάστατη πληροφορία ζωντανά σε πραγματικό χρόνο (πρακτική στο παρόν), όπου μέσω προσομοίωσης από έναν υπολογιστή, χρησιμοποιούνται γραφικά για να δημιουργήσουν έναν τεχνητό κόσμο. Εκεί το άτομο μπορεί να ακούσει, να δει, να αγγίξει και να επικοινωνήσει με άλλα αντικείμενα ή φιγούρες χρησιμοποιώντας οπτικές, ακουστικές ή απτικές συσκευές.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα είδη της τεχνολογίας αρωγής (assistive technology), που χρησιμοποιούνται στον αυτισμό από διάφορους συγγραφείς (Siti et al 2018):

Assistive Technology Used for Autism, Siti et al 2018

Assistive Technology	Purpose	Author
Virtual Learning Environment	Educational intervention to overcome persistent differences in social communication and imagination throughout social stories	Volioti et al 2015
Serious Game	For therapy and education including learning and training to improve social skill, communication skill, visual motor coordination and sensory integration	Helmy et al 2012
Augmented Reality	To improve children with ASD perceptions and reactions of facial expression and emotions using video modelling storybook of nonverbal facial cues	Chen et al 2016
Virtual Reality	Used as a treatment to prepare children with autism to handle real world interaction and to study how individuals with ASD behave under predefined social scenarios	Parsons 2016
Mobile Learning	The use of behavior modelling training to improve functional communication	Law et al 2016
Edutainment	To capture children with autism attention and to improve communication skills	Hussain et al 2016

Επίσης, ηλεκτρονικές συσκευές όπως τα έξυπνα κινητά τηλέφωνα και τα τάμπλετ δίνουν τη δυνατότητα, όταν χρησιμοποιούνται ως εργαλεία τεχνολογίας αρωγής στον αυτισμό, να υπάρχει πρόσβαση στις εφαρμογές οποτεδήποτε και από οπουδήποτε. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζεται μία κατάταξη εφαρμογών μέσω κινητού που εστιάζουν στις λειτουργικές δεξιότητες:

Mobile Learning Apps focusing in Functional Skills

Apps Name	Platform	Age	Functional skill focus
Computers at Work iPad App	iPad	Adolescents (13-17) Adults (18+)	To improve Computer skills in job preparation
Avakid: See Me Go Potty	Android iPad iPhone iTouch	All age	To train personal hygiene focusing in potty training through avatar -cartoon model
Big Blue Box Farm	iPad iPhone iTouch	Preschool (2-5)	To assist in cognitive development, social development and motor skills through puzzle.
I Get...Cooking	iPad iPhone iTouch	Children (6-12) Adolescents (13-17) Adults (18+)	To improve constructive skills through cooking game
The Photo Cookbook-Quick & Easy	iPad iPhone iTouch	All age	To improve Cognitive skills
Put It Away	iPad	All age	To train daily life skills

Source: www.autismspeaks.org/autism-apps

Siti N, Meylinda M, Faaizah S, Ibrahim A. (2018). Assistive Technology for Autism Spectrum Disorder: A Review of Literature. Proceedings of International MEDLIT Conference

Το άτομο που χρησιμοποιεί τον εξοπλισμό εικονικής πραγματικότητας είναι σε θέση να «κοιτάξει γύρω» τον τεχνητό κόσμο, να κινηθεί γύρω του και να αλληλεπιδράσει με εικονικά χαρακτηριστικά ή αντικείμενα. Το σετ μικροφώνου-ακουστικού είναι τοποθετημένο σε μια οθόνη που έχει τοποθετηθεί σε κεφαλή με μικρή οθόνη στο μπροστινό μέρος των ματιών, αλλά μπορεί να δημιουργηθεί και με πολλές μεγάλες οθόνες.

Τα εικονικά περιβάλλοντα προσομοιάζουν στον πραγματικό κόσμο ή δημιουργούν εντελώς νέα περιβάλλοντα και παρέχουν έτσι εμπειρίες που μπορούν να βοηθήσουν τους ενδιαφερόμενους να κατανοήσουν έννοιες. Επίσης, συμβάλλουν ώστε οι ενδιαφερόμενοι να μάθουν να εκτελούν σε ασφαλές περιβάλλον συγκεκριμένες λειτουργίες (κανόνες για παράδειγμα), οι οποίες είναι δυνατό να επαναλαμβάνονται όσο συχνά απαιτείται, όπως και να εξατομικεύονται προς τις ανάγκες του χρήστη. Η εικονική πραγματικότητα χαρακτηρίζεται από «οικολογική εγκυρότητα» - ecological validity (μπορεί να είναι τόσο ρεαλιστική όσο και το πραγματικό περιβάλλον, σε αντίθεση με τα ρομποτικά συστήματα που δεν έχουν αυτό το χαρακτηριστικό) (Brok & Sterkenburg 2014).

Επιπλέον, τα εικονικά περιβάλλοντα αποδίδουν καλύτερα στη μάθηση (συγκριτικά με τα πραγματικά περιβάλλοντα), καθώς είναι απαλλαγμένα από ανταγωνιστικά και συγχυτικά ερεθίσματα του ευρύτερου κοινωνικού και περιβαλλοντικού πλαισίου (πρβ. «αρχή της κλιμάκωσης ή διαβάθμισης»). Επίσης, έχουν την ικανότητα να διαχειρίζονται ικανοποιητικά το χρόνο, παρέχοντας σύντομα

διαλείμματα, ώστε οι συμμετέχοντες να αποκτούν ξεκάθαρη εικόνα για τις μεταβλητές που περιλαμβάνονται στη διαδικασία αλληλεπίδρασης και επιτρέπουν στα άτομα να μαθαίνουν ενώ παίζουν (πρβ. «αρχή της εξοικείωσης»). Ο ρεαλισμός του περιβάλλοντος προσομοίωσης επιτρέπει στο παιδί να μαθαίνει ενδιαφέρουσες δεξιότητες και αυξάνει την πιθανότητα οι τελευταίες να μεταφέρονται στην καθημερινή ζωή των ενδιαφερομένων (πρβ. «αρχή της γενίκευσης»), αν και οι έρευνες έχουν δείξει ότι για τους περισσότερους συμμετέχοντες απαιτείται επιπλέον ενίσχυση για να εκπληρώσουν τους στόχους (Self et al 2007; Josman et al 2008).

Η τεχνολογία αυτή στοχεύει στη γνωσιακή αποκατάσταση, προσφέροντας μέσω της εικονικής πραγματικότητας ασφαλή επαναληπτικά περιβάλλοντα, όπου τα παιδιά μαθαίνουν κανόνες και δεξιότητες (Parsons et al 2006; Mitchell et al 2007). Εκεί μπορούν να δρουν μέσω «άβαταρ», εικονικών δηλαδή χαρακτήρων, μέσα σε δομημένες κοινωνικές περιστάσεις, στις οποίες μπορούν να εξασκηθούν πολλές φορές, βρίσκοντας όλο και πιο ευέλικτες λύσεις (Bellani et al 2011). Μέσω των άβαταρ κοινωνικές συνθήκες/καταστάσεις αναπαράγονται και καθιστούν τους ασθενείς ικανούς να εργάζονται με αυτές τις καταστάσεις και να προσπαθούν να βρουν ευέλικτες λύσεις. Έτσι, τα εικονικά περιβάλλοντα μπορεί να αποτελέσουν χρήσιμα εργαλεία για την εκμάθηση κοινωνικών δεξιοτήτων στα αυτιστικά άτομα (Parsons & Mitchell 2002; Herrera et al 2006; Kandalaf et al 2013).

Επιπρόσθετα, η εικονική πραγματικότητα δίνει τη δυνατότητα διαφορετικά σενάρια να παρέχονται προς εκπαίδευση, και μάλιστα αυτά τα σενάρια να αυξάνουν σε πολυπλοκότητα όσο οι εκπαιδευόμενοι εξασκούνται και εξοικειώνονται όλο και περισσότερο σε μία συγκεκριμένη δεξιότητα (πρβ. «αρχή της κλιμάκωσης/διαβάθμισης» και «αρχή της ελεγχόμενης μεταβλητότητας/ευελιξίας»).

Για παράδειγμα, ο πρώτος στόχος ενός από τα παιχνίδια που αναπτύχθηκαν για άτομα με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού ήταν η αναγνώριση των εκφράσεων και της «γλώσσας του σώματος» σε άλλους εικονικούς χαρακτήρες του παιχνιδιού. Στη συνέχεια, δεύτερος στόχος ήταν η ικανότητα συνομιλίας στην καντίνα του σχολείου και τελικός η αλληλεπίδραση με άλλα παιδιά σε γιορτινή συγκέντρωση (Fengfeng & Tami 2013).

Άλλοι στόχοι μπορεί να είναι δεξιότητες της καθημερινής ζωής, όπως το πώς να διασχίζουν το δρόμο (Josman et al 2008) ή να εξερευνήσουν ένα περιβάλλον, πώς να επιλέξουν το μέρος που θα καθίσουν σε μία καντίνα που έχει πολύ κόσμο και γενικότερα πώς να συμπεριφερθούν σε μια καφετέρια (virtual café) (Mitchell et al 2007; Fengfeng & tami 2013), πώς να συμπεριφερθούν σε ένα super market (virtual super market) (Herrera et al 2008), αλλά και άλλες γνωστικές δεξιότητες (αντίληψη του χρόνου, φαντασία).

Παρόμοια παιχνίδια εικονικής κοινωνικοποίησης έχουν αναπτυχθεί σε άτομα με υψηλής λειτουργικότητας διαταραχή ή σύνδρομο Asperger. Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας μπορούν να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε πώς τα αυτιστικά άτομα βιώνουν την «αισθητηριακή υπερφόρτωση» και οδηγούνται έτσι στην αποστροφή ποικιλίας οπτικών και απτικών ερεθισμάτων.

Περαιτέρω μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έχουν χρησιμοποιήσει τα λεγόμενα «συνεργατικά εικονικά περιβάλλοντα» (Collaborative Virtual Environments CVEs), τα οποία υποστηρίζουν πολλαπλούς χρήστες ταυτόχρονα (στην προκειμένη περίπτωση εκπαιδευόμενο και θεραπευτή), που μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω των άβαταρ που έχουν. Τα συνεργατικά εικονικά περιβάλλοντα έχουν χρησιμοποιηθεί για να διερευνήσουν την ικανότητα αναγνώρισης συναισθημάτων (Moore et al 2005) και για τη βελτίωση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, διδάσκοντας τους μαθητές πώς να εκδηλώνουν τα δικά τους συναισθήματα, αλλά και να κατανοούν εκείνα των άλλων (Cheng & Ye 2009).

Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας διακρίνονται για την ευπλαστότητα (ευελιξία) τους, το ελεγχόμενο και προβλέψιμο πλαίσιο (το παιδί γνωρίζει τι θα ακολουθήσει ακριβώς μετά), την αναπαραγωγιμότητα/επαναληψιμότητά τους (δίχως να παρεμβάλλεται η φυσική κόπωση που μπορεί να βιώνει ο θεραπευτής από την επανάληψη της εκπαιδευτικής διαδικασίας) (Parsons & Mitchell 2002), τη δυνατότητα τροποποίησης της αισθητηριακής διέγερσης, την ικανότητας αλλαγής στα σενάρια διαφόρων καταστάσεων που φιλοξενούν (γεγονός που δεν είναι εφικτό σε ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό περιβάλλον με τους περιορισμούς του χώρου και το ενδεχόμενο έλλειμμα βοηθητικών εργαλείων) και της πραγματικής δυνατότητας εξατομίκευσης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και στρατηγικών επιβράβευσης (Lahiri et al 2011).

Στο περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας, το επίπεδο πολυπλοκότητας μπορεί αυξάνεται σταδιακά, όσο ο εκπαιδευόμενος εξασκείται και εξοικειώνεται προς μία συγκεκριμένη δεξιότητα. Για παράδειγμα, στο παράδειγμα της καφετέριας, όπου το άτομο υποτίθεται ότι πρέπει να παραγγείλει φαγητό και να επιλέξει το κάθισμά του, το περιβάλλον θα μπορούσε να ξεκινά με αρκετά άδεια καθίσματα και σταδιακά να αυξάνονται οι θαμώνες του καταστήματος, καθώς ο εκπαιδευόμενος «τρέχει» το πρόγραμμα, ή, θα πρέπει το άτομο να κάνει άλλη διαδρομή από το μπαρ προς το κάθισμά του, καθώς σταδιακά αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων που κάθονται στο μπαρ και του κλείνουν το δρόμο. Σε υποτιθέμενο σενάριο με λεωφορείο, κατά παρόμοιο, σταδιακό τρόπο θα μπορούσε να αυξάνονται οι επιβάτες και έτσι όλο και λιγότερες επιλογές καθισμάτων να προκύπτουν. Επίσης, το μοτίβο της αυξανόμενης πολυπλοκότητας θα μπορούσε να «διατρέχει» και τον τομέα της καθοδήγησης κατά την εκπαίδευση (αρχικά θα μπορούσε η καθοδήγηση να έχει τη μορφή κειμένου/εικόνας, αργότερα φωνητικής οδηγίας και ύστερα ακόμη πιο αφηρημένη, π.χ. απαγορευμένη ζώνη-κλειδωμένο δωμάτιο, κ.ά.) (Parsons & Mitchell 2002).

Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας προάγουν την ευελιξία των αυτιστικών ατόμων, καθώς βοηθούν να αναπτυχθούν ικανότητες νοητικής προσομοίωσης. Το παιχνίδι ρόλων (role-play), μια προσέγγιση που, όπως αναφέρθηκε, περιλαμβάνεται στα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας προάγει την κατανόηση της νοητικής κατάστασης του άλλου, κάτι που εγγενώς χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ευελιξία, σχετικά με την προσέγγιση με εικόνες (rule-bound approach) (Parsons & Mitchell 2002).

Επίσης, μία σημαντική θετική επίδραση που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας είναι ότι τα παιδιά επιδεικνύουν μείωση στις στερεοτυπικές κινήσεις τους (Saiano et al 2015).

Βέβαια, παρά το γεγονός ότι τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας χαρακτηρίζονται από ισχυρή προβλεψιμότητα, δεν παύουν να χρησιμοποιούν και μη προβλέψιμα στοιχεία, ώστε η αλληλεπίδραση του παιδιού με αυτά να μη γίνεται κατά έναν παθητικό και γεμάτο εμμονή τρόπο, αλλά να απαιτείται το παιδί να σκεφτεί σχετικά με την απόκριση που απαιτείται προκειμένου να προχωρήσει στο επόμενο βήμα, κ.ο.κ. Αυτό το χαρακτηριστικό τους, όπως και το γεγονός ότι τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας χρησιμοποιούνται σε συνεργασία με άλλους ανθρώπους (δάσκαλος, θεραπευτής ή/και συμμαθητές) δίνουν απάντηση στις ανησυχίες ορισμένων ότι το υπερβολικά προβλέψιμο περιβάλλον αυτών των συστημάτων μπορεί να οδηγήσει σε καταναγκαστική, εμμονική συμπεριφορά και τελικά σε μείωση αλληλεπιδράσεων στον πραγματικό κόσμο (Parsons & Mitchell 2002).

Το κυριότερο πλεονέκτημα που έχουν τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας έναντι των ειδικών εφαρμογών στον υπολογιστή είναι ότι εμπλέκουν το χρήστη/εκπαιδευόμενο σε ένα παιχνίδι ρόλων μέσα σε ένα περιβάλλον καλά σχεδιασμένο ώστε να προσομοιάζει με σενάρια του πραγματικού κόσμου, δίχως ωστόσο να περιλαμβάνει πρακτικές που θα μπορούσαν να είναι εκφοβιστικές ή αγχωτικές για το παιδί, όπως συμβαίνει στον πραγματικό κόσμο (Parsons & Mitchell 2002).

Μερικά από τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας, ιδίως αυτά που σχετίζονται με τις προσαρμοσμένες στο κεφάλι οθόνες (Head Mounted Displays HMDs) και χαρακτηρίζονται ως fully immersive virtual environment technology, έχουν κάποιες παρενέργειες, όπως η ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, αίσθημα έλλειψης ισορροπίας στο χώρο, υπνηλία και διαταραγμένη συνεργικότητα ματιού-χειριού (“cyber-sickness”) (Parsons et al 2004; Wang & Reid 2010). Επίσης, μερικά ακουστικά είναι βαριά και πρέπει να ελεγχθεί αν είναι κατάλληλα για παιδιά, ενώ άλλα παιδιά νιώθουν μια γενικότερη ταραχή στο περιβάλλον εικονικής πραγματικότητας.

Γενικά, τα εικονικά περιβάλλοντα έχει φανεί ότι μπορεί να είναι βοηθητικά στην εκπαίδευση ατόμων με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, σε συνδυασμό πάντα με τις κλασικές παρεμβάσεις (Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Bellani et al 2011; Parsons & Mitchell 2002; Herrera et al 2006; Kandalaf et al 2013; Robins et al 2009; Georgescu et al 2014; Strickland 1997; Didehbani et al 2016; Lorenzo et al 2016).

Παιχνίδια-ρομπότ

Τα ρομπότ διαφέρουν από τις εφαρμογές στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, καθώς πρόκειται για συστήματα που έχουν «σώμα» και τοποθετούνται στον πραγματικό κόσμο, οπότε απαιτούν από τον χρήστη μεγαλύτερη εμπλοκή του δικού του σώματος (συγκριτικά με το να χειρίζεται απλώς και μόνο ένα πληκτρολόγιο ή ένα ποντίκι) (Dautenhahn 2007). Από την άλλη, η ευελιξία και η προσαρμοστικότητα της

ανθρώπινης συμπεριφοράς είναι συνιστώσες που δεν μπορούν να αναπαραχθούν από ένα ρομπότ. Έτσι, τα ρομπότ δεν είναι υπολογιστές, αλλά, επίσης, τα ρομπότ δεν είναι άνθρωποι (Dautenhahn 2007).

Τα ρομπότ είναι πιο απλά, λιγότερο πολύπλοκα και περισσότερο προβλέψιμα συγκριτικά με τους ανθρώπους (οι οποίοι αποτελούν πηγή άγχους για τα αυτιστικά άτομα), ωστόσο μπορούν να παράγουν νέα αισθητηριακά ερεθίσματα προς τον εκπαιδευόμενο (ενώ τα άψυχα αντικείμενα, όπως οι εφαρμογές στον ηλεκτρονικό υπολογιστή, δεν μπορούν να παράγουν τέτοιες εμπειρίες) (Scassellati et al 2012). Τα ρομπότ επιδεικνύουν ανθρωπόμορφη συμπεριφορά (π.χ. χαμογελούν, κάνουν νεύμα με το χέρι, κ.ά.), ενώ ταυτόχρονα διατηρούν την απλότητα ενός αντικειμένου (οι κινήσεις γίνονται με σταθερό τρόπο, ενώ οι εκφράσεις του προσώπου είναι περιορισμένες) (Thill et al 2013).

Ωστόσο, τα ρομπότ έχουν την ικανότητα να έλκουν την προσοχή του ενδιαφερόμενου με την ιδιότητά τους ως φυσικά αντικείμενα και στη συνέχεια να μεταφέρουν αυτή την προσοχή του εκπαιδευόμενου προς τα ανθρωπόμορφα χαρακτηριστικά τους και άρα μετατρέπουν την αλληλεπίδραση από «προσανατολισμένη σε αντικείμενα» σε «προσανατολισμένη στον άνθρωπο», δηλαδή, περισσότερο κοινωνική. Με αυτόν τον τρόπο γεφυρώνουν το φυσικό και τον κοινωνικό κόσμο για τα άτομα που ενδιαφέρονται περισσότερο για τον πρώτο, όπως συμβαίνει με τα αυτιστικά άτομα (Diehl et al 2012).

Οι ερευνητές έχουν εκμεταλλευτεί το γεγονός ότι τα αυτιστικά παιδιά, όπως και τα περισσότερα παιδιά, επιδεικνύουν ισχυρή έλξη προς τα ρομπότ και έτσι τα έχουν χρησιμοποιήσει ως αποδεκτό και αποτελεσματικό εργαλείο (Dautenhahn & Werry 2004).

Για μερικά παιδιά, οι απλοποιημένες κινήσεις του ρομπότ και οι απλές εκφράσεις του προσώπου τα ενθαρρύνουν τη βασική διεργασία της μίμησης και των δεξιοτήτων turn taking. Άλλα παιδιά, διδάσκονται με τα ρομπότ ακόμη και τις πολύ απλές δεξιότητες της αφής και της εξερεύνησης που παρέχει το παιχνίδι, μαθαίνοντας έτσι το μοίρασμα και την επικοινωνία με άλλους ανθρώπους (Robins et al 2005).

Τα ρομπότ με το να είναι τρισδιάστατα φυσικά όντα, επιτρέπουν μια φυσική εμπλοκή μαζί τους, με έναν τρόπο που δε θα ήταν εφικτός αν επρόκειτο για παράδειγμα για εικόνα στον υπολογιστή (computer image) ή για εικονικό χαρακτήρα (virtual character) (Robins et al 2009).

Τα ρομπότ χρησιμοποιούνται τόσο για τις κοινωνικές δεξιότητες όσο και για την απόκτηση νέων συνεργατικών δεξιοτήτων. Ειδικότερα, δεξιότητες που αφορούν τον τομέα της λεπτής κινητικότητας, και μάλιστα στη χρήση του καρπού, βελτιώνονται με τη χρήση των ρομπότ (Robins et al 2012; Yamamoto et al 2014). Επίσης, με τη χρήση των ρομπότ έχει βρεθεί ότι βελτιώνονται τα περιορισμένα ενδιαφέροντα και η επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά των αυτιστικών (Robins et al 2009; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015).

Τα ρομπότ επιδεικνύουν προβλέψιμη συμπεριφορά, με αποτέλεσμα τα αυτιστικά άτομα να νιώθουν περισσότερο άνετα αλληλοεπιδρώντας μαζί τους (Scassellati 2007). Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να δημιουργούν ελεγχόμενες

κοινωνικές επαφές και να αλληλοεπιδρούν με τους ανθρώπους κατά έναν απλουστευμένο αρχικά τρόπο, που, όμως, υπάρχει η δυνατότητα βαθμιαία να αυξάνει την πολυπλοκότητα και μη προβλεψιμότητά του, προσομοιάζοντας όλο και περισσότερο προς την ενεργή ανθρώπινη συμπεριφορά (Dautenhahn & Werry 2004). Αυτό καθιστά τις κοινωνικές διεπαφές λιγότερο πολύπλοκες και έτσι τα αυτιστικά άτομα νιώθουν λιγότερο αγχωμένα (Dickstein-Fischer et al 2018; Scassellati et al 2012). Το ρομπότ καταφέρνει να εμπλέξει το μαθητή σε κάποια δραστηριότητα καταγράφοντας περισσότερες συμπεριφορές προσέγγισης από ότι με τον άνθρωπο, στοιχείο που συνηγορεί στο ότι τα αυτιστικά παιδιά δε νιώθουν την ίδια πίεση-ένταση στο να προσεγγίσουν το κατάλληλο ρομπότ και να αλληλεπιδράσουν μαζί του (Warren et al 2015; Kozima et al 2007).

Μελέτες όπου αυτιστικά παιδιά υποβάλλονταν σε ηλεκτροεγκεφαλιογραφική (HEΓ) παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασής του με ρομπότ, αποκάλυψαν την υψηλή ενεργοποίηση α και β ρυθμών σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι σημαντικές για την κατάκτηση κοινωνικών δεξιοτήτων (Goulart et al 2019).

Το ρομπότ δύναται να πυροδοτήσει συμπεριφορές προσέγγισης στα αυτιστικά παιδιά. Στα παιδιά αυτά, τα οποία αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη διαπροσωπική αλληλεπίδραση, στην περίπτωση κατάλληλου ρομποτικού διαμεσολαβητή, τους προσφέρεται ένα διαφορετικό κοινωνικό πλαίσιο μέσα στο οποίο είναι δυνατό να αναπτυχθούν διαφορετικοί μηχανισμοί, γεγονός που τους επιτρέπει να καταφέρουν να πλησιάσουν το ρομπότ και σταδιακά να καθιερώσουν μια σχέση επικοινωνίας μαζί του. Σε αυτό συμβάλει και η δυνατότητα του ρομπότ να παρουσιάζει συναισθηματικές εκφράσεις με απλό τρόπο, που μπορεί να γίνονται αντιληπτές από τα παιδιά (Kozima et al 2007).

Η εφαρμοσμένη συμπεριφορική ανάλυση (Applied Behavioural Analysis-ABI) είναι από τις πιο διαδεδομένες θεραπείες στην αντιμετώπιση του αυτισμού. Σε αυτήν ειδικές συμπεριφορές αναλύονται και επιμερίζονται σε επιμέρους απλά και επαναλαμβανόμενα καθήκοντα, τα οποία παρουσιάζονται με κάποια διαδοχή και στρατηγικό τρόπο, ενώ παράλληλα καταμετράται και αναλύεται η συμπεριφορά του εξεταζόμενου σε όλη τη διάρκεια της θεραπευτικής αυτής συνεδρίας (Kasari & Lawton 2010). Η αυτοματοποίηση επιμέρους τμημάτων αυτής της θεραπείας με τη χρήση διαφόρων τεχνολογικών εφαρμογών και εργαλείων (βίντεο, εικονική και ενισχυμένη πραγματικότητα, ρομπότ) έχει εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί (Goldsmith & LeBlanc 2004).

Σήμερα (περίπου από το 2008 όπου άρχισαν να αναπτύσσονται) μιλάμε για τα socially assistive robots (SAR), τα «κοινωνικώς βοηθητικά ρομπότ ή ρομπότ κοινωνικής αρωγής». Το «κοινωνικώς βοηθητικό ρομπότ» ή εν συντομία «κοινωνικό ρομπότ» ορίζεται ως η τομή του βοηθητικού ρομπότ (Assistive Robot - AR) και του κοινωνικώς αλληλεπιδραστικού ρομπότ (socially interactive robotics – SIR) και ο κύριος στόχος του είναι η αλληλοεπίδραση μεταξύ των ανθρώπων μέσω των κινήσεων, του λόγου και άλλων μέσων (Feil-Seifer & Mataric 2005).

Τα υποβοηθητικά-υποστηρικτικά ρομπότ (AR) ασχολούνται κυρίως με τη βοήθεια ανθρώπων με ειδικές ανάγκες και αναπηρία και εστιάζουν κυρίως στην αξιοπιστία, την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα. Τα κοινωνικά ρομπότ (SAR)

βοηθούν επιπλέον και στην κοινωνικότητα και εστιάζουν στην έκφραση συναισθημάτων, στην εμφάνιση, στην προσέγγιση του χρήστη και την ευρωστία κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης. Αυτά διδάσκουν το χρήστη και τον «εμπνέουν» να αλλάξει συμπεριφορά. Επίσης, έχουν σχεδιαστεί για να προκαλούν και να ενισχύουν την κοινωνική συμπεριφορά των ατόμων με τα οποία αλληλεπιδρούν (Kim et al 2013). Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι μπορεί να εμπλέξουν το μαθητή στη δραστηριότητα, αποτελώντας ένα κίνητρο για αυτόν και ενισχύοντάς τον να συμμετέχει με κοινωνική αλληλεπίδραση (Kozima et al 2008; Scassellati et al 2012).

Για να επιτύχουν αυτούς τους στόχους τα ρομπότ αυτά αντλούν στοιχεία εκτός από τη ρομποτική, και από την ψυχολογία, τη φυσιολογία, την κοινωνιολογία, κ.ά. Η πρόκληση για τα SAR είναι να ισορροπήσουν μία στοχευμένη θεραπεία με μια ελκυστική και ταυτόχρονα μη απειλητική αλληλεπίδραση. Η πρόκληση αυτή μεγαλώνει αν συμπεριλάβουμε και τη γνώση ότι τα άτομα με αυτισμό μπορεί να παρουσιάζουν διαφορές στη συμπεριφορά από τη μία μέρα στην άλλη. Οι θεραπευτές έχουν την εμπειρία να το αντιμετωπίσουν αυτό, τα ρομπότ όμως πρέπει να διαθέτουν κάποιου είδους προσαρμοστικότητα για να μπορέσουν να ανταπεξέλθουν (τα ρομπότ θα πρέπει να εστιάζουν σε συγκεκριμένα σημεία όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του αυτισμού). Έτσι έχει αναπτυχθεί ένας καινούργιος τομέας έρευνας που ονομάζεται Human-Robot Interaction (HRI) – «Αλληλεπίδραση Ανθρώπου και Ρομπότ».

Έρευνες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με αυτισμό είναι πιο πιθανό να δείξουν ενδιαφέρον για αλληλεπίδραση με ρομπότ παρά με άνθρωπο και πως τα παιδιά αυτά επιδεικνύουν επίσης περισσότερη βλεμματική επαφή όταν αλληλεπιδρούν με το ρομπότ που μοιάζει με σκύλο, παρά με ένα απλό λούτρινο παιχνίδι που έχει την ίδια μορφή (Dautenhahn & Werry 2004). Σε άλλες έρευνες αναφέρεται ότι παιδιά μικρής ηλικίας με αυτισμό επέδειξαν περισσότερη βλεμματική επαφή και συναισθηματικές εκφράσεις, όπως χαμόγελα, κατά την αλληλεπίδραση με ένα μη ανθρωπόμορφο ρομπότ, σε σύγκριση με τον ανθρώπινο συνεργάτη (Tapus et al 2012).

Ιδανικά, τα κοινωνικά ρομπότ πρέπει να λειτουργούν αυτόνομα και να μη χρειάζονται χειρισμός εκ μέρους του ανθρώπου-χειριστή. Η αλληλεπίδραση με το χρήστη πρέπει να είναι διαισθητική και να μην απαιτείται εκτεταμένη εκπαίδευση. Επιπρόσθετα, πρέπει να προσαρμόζουν τη συμπεριφορά τους στις νέες ρουτίνες και ανάγκες των χρηστών, γεγονός που αποτελεί τη μεγαλύτερη σύγχρονη πρόκληση που πρέπει να επιλυθεί στον τομέα (Tapus & Mataric 2008). Για να αντιμετωπιστεί αυτό το πρόβλημα, η τεχνητή νοημοσύνη και αλγόριθμοι εξετάζονται και εξελίσσονται συνεχώς, καθώς τα ρομπότ δεν μπορούν εκ των προτέρων να προγραμματιστούν ώστε να αντιδρούν σε κάθε πιθανή κατάσταση που μπορεί να συμβεί κατά την αλληλοεπίδραση με τους χρήστες.

Τα «κοινωνικά ρομπότ» μπορούν να συνδυαστούν με άλλες παρεμβάσεις και έχει φανεί ότι μπορεί να είναι χρήσιμα και να βελτιώνουν τις επαναληπτικές συμπεριφορές και τα περιορισμένα ενδιαφέροντα στα άτομα με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Vanderborght et al 2012; Yun et al 2017; Zheng et al 2016; Murdock et al 2013). Θεωρείται ότι η αλληλεπίδραση με το ρομπότ εμπλέκει το παιδί σε μία κίνηση όλου του σώματός του και αυτό συμβάλλει στη μείωση άλλων κινήσεων

που θα έκανε το παιδί (στερεοτυπιών) για την ικανοποίηση της αισθητηριακής του αναζήτησης. Αυτή είναι η εξήγηση που δίδεται για την παρατηρούμενη μείωση των στερεοτυπικών επαναλαμβανόμενων κινήσεων που προκύπτει κατά την αλληλεπίδραση με το ρομπότ (Srinivasan et al 2015).

Η εφαρμογή των κοινωνικών ρομπότ στις συνεδρίες της εφαρμοσμένης συμπεριφορικής ανάλυσης κατά την αντιμετώπιση του αυτισμού έχει παρουσιάσει σημαντικά θετικά αποτελέσματα και σχετίζεται με αυξημένο ενθουσιασμό, εστιασμένη προσοχή και αυξημένη κοινωνική δραστηριότητα των εκπαιδευομένων αυτιστικών παιδιών (Begum et al 2016). Συλλέγοντας στοιχεία από τη χρήση των ρομποτικών συστημάτων σε αυτές τις θεραπευτικές συνεδρίες, ο θεραπευτής μπορεί να ελέγχει την πρόοδο του ασθενούς και διευκολύνεται στη διάγνωση.

Ωστόσο, η συνεργασία με ανθρώπους είναι πάντα αναγκαία στη χρήση και των εφαρμογών αυτών.

Η φυσική εμφάνιση των ρομπότ κατέχει κυρίαρχο ρόλο στο κατά πόσο το αυτιστικό άτομο θα εμπλακεί σε συσχέτιση με αυτό. Η οπτική έλξη που θα ασκήσει η ρομποτική πλατφόρμα στο αυτιστικό άτομο είναι ο παράγων κλειδί στην αλληλεπίδραση των δύο. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα αυτιστικά άτομα προτιμούν να αλληλοεπιδρούν με ρομπότ τα οποία έχουν λιγότερο ανθρωποειδή χαρακτηριστικά (Robins et al 2006; Robins et al 2005). Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα ρομπότ που αλληλοεπιδρούν με παιδιά με αυτισμό θα πρέπει να μην έχουν πολύπλοκα και πολύ αληθοφανή ανθρώπινα χαρακτηριστικά (όταν έχουν τη μορφή ανθρωποειδούς), καθώς τα αυτιστικά άτομα προτιμούν απλούστερα, πιο προβλέψιμα και λιγότερο ρεαλιστικά ρομπότ, τουλάχιστον κατά τις πρώτες συνεδρίες αλληλοεπίδρασης με αυτά.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, είναι σημαντικό η σχεδίαση του ρομπότ να μην παράγει αποτέλεσμα που να εμπίπτει στην κατάσταση της «uncanny valley» («παράξενη κοιλάδα»). Ο όρος αυτός περιγράφει την κατάσταση κατά την οποία οι άνθρωποι θεωρούν ένα ρομπότ ελκυστικό και κατά συνέπεια το προσεγγίζουν όταν αυτό είναι αρκετά ρεαλιστικό, όμως, ρεαλιστικό έως ενός σημείου. Όσο το ρομπότ πλησιάζει σχεδιαστικά τον τέλειο ρεαλισμό, η εμφάνισή τους γίνεται τελικά ενοχλητική. Όταν το ρομπότ εμπίπτει στο φάσμα της uncanny valley, μοιάζει υπερβολικά με τον άνθρωπο μεν, ωστόσο, δεν έχει φυσική κίνηση και αποδεκτές εκφράσεις προσώπου, γεγονός που το καθιστά «τρομακτικό» ή απωθητικό (MacDorman et al 2009). Πιθανώς το εύρος της uncanny valley στον αυτισμό είναι διαφορετικό, καθώς ο τομέας της κοινωνικής αλληλεπίδρασης σε αυτή την περίπτωση μειονεκτεί, και έτσι είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το φαινόμενο κατά το σχεδιασμό ρομπότ για αυτιστικά άτομα (Ueyama 2015).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι υπάρχουν διαφορές στις προτιμήσεις των αυτιστικών παιδιών ως προς τον τύπο του ρομπότ που βρίσκουν περισσότερο ελκυστικό και έτσι να μπορέσουν να αλληλεπιδράσουν μαζί του: τα αυτιστικά παιδιά υψηλής λειτουργικότητας παρουσιάζουν προτίμηση σε ανθρωποειδή ρομπότ έναντι των πιο μηχανικών ρομπότ ή εκείνων που μοιάζουν με μασκότ (Kumazaki et al 2017; Robins et al 2006). Επιπλέον, έχει φανεί ότι τα ανθρωποειδή έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα οι δεξιότητες που κατακτήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής συνεδρίας με τη

χρήση του ρομπότ να μεταφερθούν στην πραγματική ζωή (υψηλή πιθανότητα γενίκευσης) (Ricks & Colton 2010).

Με βάση τη φυσική εμφάνιση τα ρομπότ που έχουν χρησιμοποιηθεί στον αυτισμό διακρίνονται στις κάτωθι κατηγορίες (Ricks & Colton 2010; Sartorato et al 2017; Martinez-Martin et al 2020):

Ανθρωποειδή (Android): Έχουν ομοιότητες με τον άνθρωπο. Όσο περισσότερο προσιδιάζει στην ανθρώπινη μορφή η φυσική εμφάνιση ενός ρομπότ, τόσο μεγαλύτερες είναι οι προσδοκίες των ανθρώπων που αλληλεπιδρούν με αυτό (Choudhury et al 2018). Στα κοινωνικά ρομπότ η πειστικότητα παίζει μεγαλύτερο ρόλο από το ρεαλισμό. Έτσι, μια παιδική ή ανθρωπόμορφη εμφάνιση (και ας μην είναι τόσο ρεαλιστική) είναι περισσότερο κατάλληλη για αυτές τις περιπτώσεις.

Στα ανθρωποειδή/ανδροειδή ρομπότ τα απλά ανθρώπινα χαρακτηριστικά, η ευχάριστη εμφάνιση και η σχετικά προβλέψιμη συμπεριφορά διευκολύνουν την εμπλοκή του αυτιστικού στην αλληλεπίδρασή του με το ρομπότ (άγγιγμα και βλεμματική επαφή). Τα ρομπότ αυτά στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναγνωρίσιμα ανθρώπινα χαρακτηριστικά, ενώ ταυτόχρονα γίνονται αντιληπτά ως μη-άνθρωποι. Το γεγονός ότι διαθέτουν ανθρώπινες ιδιότητες (μάτια, μύτη, στόμα), έστω και αν δεν είναι όπως του ανθρώπου, επιτρέπουν και «καλούν» το παιδί να εξερευνήσει αυτά τα χαρακτηριστικά με τρόπο που το αυτιστικό παιδί δε θα μπορούσε ή δε θα του επιτρεπόταν να κάνει, αν επρόκειτο για πραγματικό πρόσωπο (Robins et al 2009).

Τέτοια ρομπότ είναι τα: Nao, Kaspar, Robota, Face, Milo, Bandit (ανδροειδές από τη μέση και πάνω), Zeno R-50, Pepper, i-Sobot, HOAR-3, Ryan Companionbot, αλλά και τα Isobot, Infanoid, Robonova και Darwin-OP2.

Μασκότ (Mascot): Έχουν ανθρωπόμορφα χαρακτηριστικά, αλλά μια αφαιρετική εμφάνιση ή εμφάνιση καρτούν. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα ρομπότ: Tito, Ifbot, Cosmobot, αλλά και τα Leka, Bubble Blower.

Μηχανικά (Mechanical): Έχουν ανθρωποειδή τμήματα με ορατά μηχανικά μέρη. Τέτοιο είναι το ρομπότ: GIPY-1

Ζωικά (Animal): Μοιάζουν με ζώα. Εδώ κατατάσσονται τα ρομπότ: Keeron, Pleo, Porchilla, PABI, Probo, αλλά και τα Muu, Buddy, Auti, Aibo, Paro.

Μη-ανθρωποειδή (Non-humanoid): Δεν υπάρχει ομοιότητα με κάποιο ζων ον. Τέτοιο είναι το ρομπότ LABO-1 και το ρομπότ Pekee.

Γενικά, τα ρομπότ που έχουν χρησιμοποιηθεί έχουν φωτεινά χρώματα, περιστρεφόμενα μηχανικά μέρη, ιδιαίτερα σχήματα και φώτα (Cabibihan et al 2013). Ο σχεδιασμός ενός ρομπότ είναι μια δύσκολη διαδικασία που απαιτεί αρκετή έρευνα και πειράματα. Ακόμη και τα ρούχα ή το χρώμα του ρομπότ πρέπει να επιλεγούν προσεκτικά, ώστε να εξυπηρετούν τους σκοπούς του ρομπότ. Το χρώμα του ρομπότ PROBO, που θα αναφερθεί παρακάτω, είναι πράσινο. Το χρώμα αυτό δεν επιλέχθηκε τυχαία. Σε έρευνα (Saldien et al 2008) βρέθηκε ότι το χρώμα αυτό εμπνέει αισθήματα άνεσης, χαλάρωσης, ηρεμίας, ελπίδας και ενθουσιασμού, ενώ είναι, επίσης, ένα χρώμα που απαντά παντού στη φύση (το πράσινο χρώμα ήρθε πρώτο συγκεντρώνοντας το

μεγαλύτερο αριθμό θετικών αποκρίσεων με ποσοστό 95.9% και το κίτρινο χρώμα ήρθε δεύτερο με ποσοστό 93.9%).

Μία άλλη μεταβλητή που παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο πόσο ρεαλιστικό είναι ένα ρομπότ είναι η *κίνησή* του. Όσο ευρύτερη η δυνατότητα κίνησης ενός ρομπότ, τόσο περισσότερους βαθμούς ελευθερίας αυτό έχει και τόσο μεγαλύτερη φυσικότητα αυτό έχει. Οι πολλοί βαθμοί ελευθερίας επιτρέπουν στο ρομπότ να επιτυγχάνει περίπλοκες κινήσεις και εκφράσεις και συνήθως το κάνουν να δείχνει «πιο ανθρώπινο». Αντίθετα, οι λίγοι βαθμοί ελευθερίας περιορίζουν τις εκφράσεις του ρομπότ (ένα ρομπότ που κινεί απλώς τα χέρια του πάνω-κάτω έχει λιγότερους βαθμούς ελευθερίας από ένα ρομπότ που κάνει περισσότερες κινήσεις και άρα διαθέτει μικρότερη φυσικότητα κίνησης). Ωστόσο, οι λίγοι βαθμοί ελευθερίας απλουστεύουν την κοινωνική αλληλεπίδραση (που ενδεχομένως αποτελεί και το ζητούμενο τουλάχιστον στις πρώτες συνεδρίες με το ρομπότ), προφανώς μειώνουν το κόστος του ρομπότ (καθώς το σύστημα είναι λιγότερο πολύπλοκο), αλλά και αυξάνουν την αντοχή του, καθώς οι λίγοι βαθμοί ελευθερίας μειώνουν τις πιθανότητες βλαβών (τα ρομπότ πρέπει να μπορούν να αντέχουν για πολλές ώρες συχνά «σκληρής» αλληλεπίδρασης με τα αυτιστικά παιδιά).

Συνοπτικά, η δυνατότητα δημιουργίας ρομπότ με πολλούς ή λίγους βαθμούς ελευθερίας (δηλαδή αυξημένης ή μειωμένης πολυπλοκότητας) δίνει την ευκαιρία ώστε τα ρομποτικά συστήματα να εξατομικεύονται στην αυτιστική θεραπεία: διαφορετικά ρομπότ χρησιμοποιούνται σε διαφορετικούς τομείς στη θεραπεία (άλλα ρομπότ εξειδικεύονται στην κοινωνική αλληλεπίδραση, τη μίμηση, το χορό, τη συγκέντρωση, ενώ τα πιο απλοποιημένα χρησιμοποιούνται ως μεσολαβητές κατά την αλληλεπίδραση ενός παιδιού με ένα άλλο παιδί ή με κάποιον ενήλικο) (αρχή εξατομικεύσης).

Επίσης, η ικανότητα ομιλίας του ρομπότ προσελκύει τα παιδιά να παίζουν μαζί του, γεγονός που μπορεί να λειτουργήσει θετικά στην ενίσχυση των κοινωνικών τους δεξιοτήτων (Bharatharaj et al 2017).

Ειδικότερα, οι τομείς οι οποίοι έχει φανεί από την έρευνα ότι μπορούν να δώσουν θετικά αποτελέσματα με τη χρήση των ρομπότ στον αυτισμό, είναι οι κάτωθι:

Μίμηση: Η μίμηση είναι βασική νευροαναπτυξιακή διεργασία που βοηθά το άτομο να κατανοήσει ότι οι πράξεις του συνδέονται κοινωνικά με τις πράξεις των γύρω του.

Η μίμηση των κινήσεων ενός ρομπότ ή ενός θεραπευτή από ένα αυτιστικό παιδί είναι η απαρχή της διαδικασίας της επικοινωνίας, αλλά και ένας από τους βασικούς τρόπους διδασκαλίας βασικών δεξιοτήτων αυτών των παιδιών.

Τα ρομπότ που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση του αυτισμού έχουν κάμερες, μικρόφωνα, αισθητήρες (αφής, κίνησης και υπέρυθρης ακτινοβολίας), αλλά και τηλεχειριζόμενη λειτουργία μέσω του θεραπευτή. Αυτά τα χαρακτηριστικά παρέχουν στα ρομπότ τη δυνατότητα μίμησης των παιδιών, αλλά και κατανόησης της δυνατότητας των παιδιών να μιμηθούν τις κινήσεις, τις εκφράσεις ή τις φωνητικές εντολές του ρομπότ.

Το ρομπότ Tito και το ρομπότ Face έχουν δείξει καλά αποτελέσματα στη δυνατότητα μίμησης εκ μέρους των αυτιστικών παιδιών.

Μοιρασμένη προσοχή (Joint attention): Μοιρασμένη προσοχή είναι η δυνατότητα εστίασης και διατήρησης της προσοχής σε ένα αντικείμενο ή πρόσωπο. Η μοιρασμένη προσοχή περιλαμβάνει κατά πρώτον την αναγνώριση και επίτευξη βλεμματικής επαφής, κατά δεύτερον την ικανότητα βλεμματικής παρακολούθησης ενός ατόμου ή αντικειμένου καθώς και εναλλαγή της βλεμματικής επαφής, π.χ. από ένα αντικείμενο προς ένα πρόσωπο και κατά τρίτον, την ικανότητα εστίασης και του να δείχνει κανείς ένα αντικείμενο όταν αυτό του ζητηθεί.

Το ρομπότ μπορεί να συλλέξει στοιχεία, μέσω της κάμερας που διαθέτει, για τη βλεμματική επαφή και το προς ποιο σημείο εστιάζει το βλέμμα του αυτιστικού παιδιού, παρατηρώντας γεωμετρικές παραμέτρους (π.χ. το κέντρο της κόρης του οφθαλμού, τα άκρα της ίριδας του οφθαλμού) (Valenti et al 2011) και συγκρίνοντας την εικόνα των ματιών με αντίστοιχες εικόνες προσώπων και βλεμμάτων από βάσεις δεδομένων που έχουν δημιουργηθεί χρησιμοποιώντας νευρικά δίκτυα (Sewell & Komogortsev 2010). Σε πιο πρόσφατες μελέτες έχει φανεί ότι είναι δυνατόν να προβλεφθεί και η συναισθηματική κατάσταση του ασθενούς από συλλογή τέτοιων στοιχείων που αφορούν τη βλεμματική επαφή (Sims et al 2019).

Σε μία θεραπευτική συνεδρία που στοχεύει στην επίτευξη μοιρασμένης προσοχής, το ρομπότ αρχικά με την εμφάνισή του προσελκύει το ενδιαφέρον του παιδιού, στη συνέχεια καλεί το παιδί με το όνομά του για να του τραβήξει περαιτέρω την προσοχή, κ.ο.κ., ενώ μπορεί να διαθέτει πρωτόκολλο ανίχνευσης προσώπου (ratio templates), για να αντιλαμβάνεται αν το άτομο με το οποίο αλληλεπιδρά αποσπάται ή όχι. Σε κάθε περίπτωση, αν το αυτιστικό παιδί ανταποκρίνεται, επιβραβεύεται, εάν όχι, το ρομπότ επαναλαμβάνει τη διαδικασία μερικές φορές, περιμένει λίγη ώρα και ξεκινάει την αλληλεπίδραση από την αρχή, εφόσον αυτό απαιτείται.

Το ρομπότ Keeron έχει χρησιμοποιηθεί σε τέτοιες δοκιμασίες και φάνηκε ότι τα αυτιστικά άτομα έδιναν περισσότερη προσοχή στην αλληλεπίδραση με το ρομπότ παρά με τον άνθρωπο και πως τα αυτιστικά άτομα εστίαζαν και αλληλεπιδρούσαν με το ρομπότ με τον ίδιο τρόπο που αλληλεπιδρούσαν και τα παιδιά τυπικής νευρικής ανάπτυξης (Cao et al 2014). Τέλος, ερευνητές ανέφεραν αύξηση στη βλεμματική επαφή και την ικανότητα μίμησης των αυτιστικών ατόμων μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεσή τους στο ανθρωποειδές ρομπότ Robota (Robins et al 2004).

Αναγνώριση Συναισθημάτων (Emotion Recognition): Τα ρομπότ έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διδασκαλία των εκφράσεων του προσώπου και της αναγνώρισης των συναισθημάτων και έχει φανεί ότι είναι αρκετά αποτελεσματικά στην επίτευξη αυτών των δεξιοτήτων εκ μέρους των αυτιστικών ατόμων. Μάλιστα, η επαναληψιμότητα που διακρίνει τα ρομπότ είναι ιδιαίτερα ευνοϊκό στοιχείο για τα θετικά αυτά αποτελέσματα: τα αυτιστικά άτομα δύνανται να αναπαράγουν τα κατάλληλα συναισθήματα αποτελεσματικότερα όταν τα διδάσκονται από τα ρομπότ. Τα παιδιά που αλληλεπιδρούν με το ρομπότ συνήθως καλούνται να αναγνωρίσουν την κάθε έκφραση που αναπαράγει το ρομπότ και να την συσχετίσουν με φωτογραφίες ανθρώπων που κάνουν την ίδια έκφραση ή καλούνται να επιλέξουν την κατάλληλη κάθε φορά έκφραση που πρέπει να εκτελέσει το ρομπότ σε κάθε περίπτωση. Προφανώς

η πολυπλοκότητα του ανθρώπινου προσώπου, αλλά και το φαινόμενο της «νοητικής τύφλωσης» που παρουσιάζουν τα αυτιστικά άτομα ευθύνονται για τις δυσκολίες αναγνώρισης των συναισθηματικών εκφράσεων στον αυτισμό.

Τα ρομπότ Kaspar, Tito, Pepper (Azuar et al 2019; Nunez 2015) και NAO (Ismail et al 2011) έχουν χρησιμοποιηθεί σε τέτοιου τύπου θεραπευτικές συνεδρίες με ρομποτικά συστήματα.

Κοινωνική αλληλεπίδραση: Αναφέρθηκε και προηγούμενα ότι τα παιδιά με αυτισμό προτιμούν τα ρομποτικά από τα μη ρομποτικά παιχνίδια και έχουν επιδείξει περισσότερη βλεμματική και φυσική με τα ρομπότ σε σχέση με τον άνθρωπο.

Μάλιστα, ρομπότ που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειράματα έχει φανεί ότι προσελκύουν το ενδιαφέρον των παιδιών και αποτελούν το έναυσμα για την έναρξη κοινωνικής αλληλεπίδρασης (πρωτοβουλία του ατόμου για αλληλεπίδραση – self-initiated interaction).

Επίσης, το ρομπότ συμβάλλει στην καλλιέργεια της τριαδικής αλληλεπίδρασης (triadic interaction), δηλαδή, την αλληλεπίδραση παιδιού-ρομπότ-θεραπευτή ή παιδιού-ρομπότ-συνομήλικου/συμμαθητή, δηλαδή, λειτουργεί ως μεσολαβητής επικοινωνίας μεταξύ του αυτιστικού παιδιού με κάποιο άλλο άτομο και έτσι συμβάλλει περαιτέρω στην βελτίωση της αλληλεπίδρασης του αυτιστικού ατόμου με ανθρώπους (Giannopoulou 2012). Σε πειραματική τριαδική αλληλεπίδραση που συμμετείχαν δύο παιδιά και ένα ρομπότ, παρατηρήθηκε ότι το ένα παιδί επιχείρησε να αλληλεπιδράσει με το ρομπότ μόνο όταν είδε το άλλο παιδί να παίζει μαζί του. Αλλού, το παιδί πήρε το θεραπευτή από το χέρι και τον οδήγησε προς το ρομπότ, ώστε να παίξει και αυτός μαζί του, ή, όταν το παιδί αντιλήφθηκε ότι το πόδι του ρομπότ είχε σπάσει, προσπάθησε να πληροφορήσει τον ερευνητή, ή, τέλος, σε άλλες περιπτώσεις, το παιδί κατάλαβε ότι το ρομπότ ελεγχόταν από τον ερευνητή και τον διόρθωσε σε κάποια λάθη που έκανε σε διάφορα παιχνίδια (Robins et al 2005; Robins et al 2006; Robins et al 2009).

Αυτή η τριαδική αλληλεπίδραση παιδιού-ρομπότ-θεραπευτή συμβάλλει και στη γενικότερη διευκόλυνση της εργασίας που έχει να κάνει ο θεραπευτής μέσω της εφαρμοσμένης συμπεριφορικής ανάλυσης, καθώς οι θεραπευτές πλέον δεν επαρκούν για τις αυξανόμενες ανάγκες των αυτιστικών, των οποίων η επίπτωση αυξάνεται διαρκώς. Επίσης, μπορούν οι θεραπευτές να ασχολούνται με περισσότερα tasks τη φορά ή να εργάζονται ταυτόχρονα με περισσότερα του ενός άτομα. Αυτές οι προοπτικές κάνουν ώστε τα κοινωνικά ρομπότ να θεωρείται ότι αυξάνουν το θεραπευτικό χρόνο προς τα αυτιστικά άτομα, χωρίς να αυξάνουν και το κόστος (Dikstein-Fischer et al 2018). Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι η αποτελεσματικότητα συνεδριών εφαρμοσμένης συμπεριφορικής ανάλυσης είναι παρόμοια είτε εφαρμόζονται αποκλειστικά από το θεραπευτή είτε από το ρομπότ (Huskens et al 2013).

Τέλος, τα ρομπότ έχουν ενίοτε χρησιμοποιηθεί για την *αυτόματη αναγνώριση λόγου (automatic speech recognition)*, που είναι το σημαντικότερο επίτευγμα στην επικοινωνία μεταξύ ανθρώπου και ρομπότ. Ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει το Nao ρομπότ για τη δημιουργία και συντήρηση συζήτησης με αυτιστικά άτομα και αυτόματη εξαγωγή πληροφοριών για τα ενδιαφέροντα των τελευταίων, ώστε να τους συστήσουν

στη συνέχεια εικονογραφημένα βιβλία (Yang et al 2018). Το Nao ρομπότ, επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί σε θεραπευτική συνεδρία συζήτησης όπου ενθάρρυνε το παιδί να συζητήσει για τις εμπειρίες του και το βοήθησε να αναγνωρίσει αντικείμενα και να μιμηθεί εκφράσεις προσώπου (Mavadati et al 2016). Σε μια διαφορετική προσέγγιση, το Pepper ρομπότ χρησιμοποιήθηκε από τους ερευνητές για να διδάξει άτομα τυπικής νευροανάπτυξης να επικοινωνήσουν με αυτιστικά άτομα (Yabuki & Sumi 2018). Ο εξοπλισμός του ρομπότ με τεχνολογία φωνής (voice technology) έχει βρεθεί ότι προάγει σε σημαντικό βαθμό τις κοινωνικές δεξιότητες στα αυτιστικά άτομα (Lee et al 2012).

Όλα τα παραπάνω αποτελούν παραδείγματα βελτιωμένη κοινωνικής αλληλεπίδρασης κατά την επαφή του αυτιστικού ατόμου με το ρομπότ.

Τα ρομπότ βοηθούν όχι μόνο στην αντιμετώπιση του αυτισμού, αλλά και στη *διάγνωση* αυτού. Αυτό είναι εφικτό, καθώς δύνανται να προβαίνουν σε καταγραφή και ποσοτική μέτρηση των κοινωνικών αντιδράσεων των αυτιστικών παιδιών. Μάλιστα, η επαναληψιμότητα που διακρίνει τη λειτουργία των ρομπότ είναι χρήσιμο χαρακτηριστικό, καθώς η διάγνωση του αυτισμού επιτυγχάνεται μέσα από διαδικασίες που επαναλαμβάνονται. Επίσης, μπορούν να καταγράψουν και να επεξεργαστούν τα δεδομένα και στη συνέχεια να τα συγκρίνουν πιο γρήγορα και οργανωμένα. Έτσι, τα ρομπότ μπορούν να αυξήσουν την αξιοπιστία κατά τη διάγνωση του αυτισμού.

Αυτή η μέτρηση και καταγραφή μπορεί να γίνει είτε με παθητική παρατήρηση του παιδιού κατά την ώρα της αλληλεπίδρασής του με το εργαλείο, είτε με ενεργητική παρατήρηση, όπου τα ρομπότ μπορεί να ασκήσουν κοινωνικές πιέσεις με σκοπό να εκμαιεύσουν κάποιες αντιδράσεις από το παιδί.

Όσον αφορά τη μέθοδο της παθητικής παρατήρησης, τα ρομπότ είναι εφοδιασμένα με κάμερα και συστήματα πολλαπλής εστίασης-ανίχνευσης και έτσι μπορούν να καταγράφουν τη θέση στην οποία εστιάζει το βλέμμα του παιδιού (τα τυπικής ανάπτυξης παιδιά εστιάζουν το βλέμμα τους στο πρόσωπο του άλλου ατόμου και μάλιστα στα μάτια, ενώ τα αυτιστικά άτομα εστιάζουν στο στόμα ή σε σημείο του ατόμου εκτός του προσώπου του), τη θέση που λαμβάνει το παιδί σε σχέση με τους γύρω του, τις κινήσεις του σε ανύποπτο χρόνο (και αυτές να συγκρίνονται με εκείνες παιδιών τυπικής ανάπτυξης), αλλά και η φωνητική προσωδία (καθώς τα ρομποτικά συστήματα είναι δυνατόν να διαθέτουν συστήματα αναγνώρισης φωνής και γεννήτριες προφορικού λόγου). Η μελέτη του βλέμματος του ασθενούς είναι πολύ σημαντική τεχνική που βοηθά στη διάγνωση του αυτισμού και εν τέλει μετρά την αποτελεσματικότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του ρομπότ και του χρήστη. Ερευνητές έχουν συγκρίνει τη βλεμματική επαφή αυτιστικών ατόμων όταν τα τελευταία αλληλεπιδρούσαν με ανθρώπους αλλά και με ρομπότ (Dam et al 2013). Άλλοι, επίσης, συνέκριναν τη βλεμματική επαφή αυτιστικών ατόμων ενόσω συζητούσαν με άνθρωπο και με ρεαλιστικό ανδροειδές, το οποίο χρησιμοποιούνταν ως διαγνωστικό εργαλείο (Yoshikawa et al 2019).

Όσον αφορά την ενεργητική παρατήρηση, τα ρομπότ δύνανται να ασκήσουν κοινωνικές «πιέσεις» στα άτομα, με σκοπό να αποσπάσουν μια συγκεκριμένη κοινωνική απόκριση ή συμπεριφορά, που είναι δύσκολο να προκύψει εύκολα σε άλλες διαγνωστικές συνεδρίες.

Έτσι, το ρομπότ μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση του αυτισμού καταγράφοντας την απόκριση του παιδιού στις ακόλουθες δοκιμασίες:

Απόκριση στο όνομα: Το ρομπότ καλεί το παιδί με το όνομά του, ενόσω το τελευταίο είναι απασχολημένο με κάτι και καταγράφεται η απάντηση.

Μίμηση: Εξετάζεται η ικανότητα του παιδιού να μιμείται διάφορες κινήσεις. Το ρομπότ δείχνει κάποια αντικείμενα στο παιδί και αναπαριστά κάποιες κινήσεις και ήχους, ενώ ενθαρρύνει το παιδί να κάνει και εκείνο το ίδιο.

Μοιρασμένη προσοχή (Joint attention): Το ρομπότ δοκιμάζει τη μοιρασμένη προσοχή του παιδιού προσπαθώντας να του τραβήξει την προσοχή δείχνοντας και κουνώντας το κεφάλι. Ένα δεύτερο ρομπότ αναμένει να καταγράψει την αντίδραση του παιδιού.

Ταυτόχρονη επικοινωνία: Ταυτόχρονη επικοινωνία είναι η ικανότητα του παιδιού να μιλάει, να κοιτάει και να κάνει χειρονομίες. Το ρομπότ εδώ πραγματοποιεί κατ' επανάληψη κάποιες πράξεις αρεστές προς το παιδί (συνήθως χορός, τραγούδι, κ.ά.) με σκοπό το παιδί να ζητήσει από το ρομπότ περαιτέρω επανάληψη αυτών των πράξεων και το ρομπότ αναμένει την αντίδραση του παιδιού.

Σε όλες αυτές τις δοκιμασίες (η οποία επαναλαμβάνεται από 3-5 φορές για την καταγραφή του αποτελέσματος) το ρομπότ παρακολουθεί και καταγράφει εκτός από την απόκριση του παιδιού και διάφορα δεδομένα, όπως η βλεμματική επαφή, η φωνή του παιδιού, κ.ά., ώστε να διευκολύνει το έργο των θεραπειών στη συνέχεια.

Τέλος, βασικό καθήκον που έχει κάθε ρομπότ είναι η επιβράβευση του παιδιού, όταν το τελευταίο έχει ανταποκριθεί ικανοποιητικά στις απαιτήσεις της συνεδρίας ή της δοκιμασίας. Οι συνηθέστεροι τρόποι επιβράβευσης είναι ο λεκτικός (το ρομπότ λέει στο παιδί κάποιες φράσεις επιβράβευσης), ο χορός, το τραγούδι, το να χρησιμοποιεί σαπουνόφουσκες ή παιχνίδια ή, τέλος, ο ίδιος ο τερματισμός της αλληλεπίδρασης (Dautenhahn et al 2009).

Όντως, στην αλληλεπίδραση ανθρώπου-ρομπότ παρατηρούνται αντιδράσεις ενσυναίσθησης (αυτό που αποκαλεί η σκηνοθέτης Phie Ambo «μηχανική αγάπη» - «mechanical love»), όμως, κάθε ρομπότ στην καλύτερη περίπτωση είναι υποκατάστατο του ανθρώπου. Σε καμία περίπτωση τα ρομπότ δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την ανθρώπινη επαφή, αλλά μπορεί να βοηθήσουν και μόνο, στη δημιουργία μιας social ecology, δηλαδή, στην κατάσταση όπου οι μηχανές βοηθούν άτομα με μειονεξία στις κοινωνικές δεξιότητες να εντάξουν τους εαυτούς τους στον πολύπλοκο κόσμο που ζούμε. Εξάλλου, έρευνες έχουν δείξει ότι η μίμηση κινήσεων του σώματος και η εκτέλεση πράξεων της καθημερινής ζωής υποστηρίζονται σε υψηλότερο βαθμό κατά την αλληλεπίδραση με τον άνθρωπο, παρά με το ρομπότ (Duquette et al 2008; Robins et al 2007). Τέλος, όπως έχει αναφερθεί, η παρουσία και συνεργασία του ανθρώπου (θεραπευτή/δασκάλου ή/και συμμαθητών) είναι απαραίτητη κατά τις θεραπευτικές συνεδρίες στον αυτισμό (Bekele & Lahiri et al 2013; Vanderborgh et al 2012).

Βεβαίως, οι ερευνητές δεν έχουν καθορίσει έως σήμερα ποια κατηγορία ανταποκρίνεται καλύτερα στη ρομποτική προσέγγιση. Ενδεχομένως το γνωστικό επίπεδο, η γλωσσική δεξιότητα, ο βαθμός κοινωνικοποίησης, η παρουσία και ένταση

στερεότυπων/επαναλαμβανόμενων κινήσεων και τα αισθητηριακά προβλήματα να είναι παράγοντες που θα καθορίζουν τελικά την έκβαση των αυτιστικών ατόμων σε μια τέτοια παρέμβαση. Καθώς είναι γνωστή η ετερογένεια των αυτιστικών ατόμων, είναι σημαντικό να εντοπιστούν προγνωστικοί παράγοντες οι οποίοι θα συμβάλλουν στο να εντοπίζεται η ομάδα των ατόμων που θα ωφελείται περισσότερο κάθε φορά από μια παρέμβαση με ρομπότ (Diehl et al 2012).

Στα *μειονεκτήματα* της χρήσης των ρομπότ συγκαταλέγεται το υψηλό τους κόστος (το οποίο ανέρχεται ακόμη περισσότερο αν σκεφτεί κανείς και την αυξημένη πιθανότητα που έχουν να υποστούν βλάβες από την ενδεχόμενη έντονη αλληλεπίδρασή τους με τα αυτιστικά άτομα), το γεγονός ότι υπάρχει κίνδυνος απώλειας θέσεων εργασίας ανθρώπων, ότι μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω κοινωνική απομόνωση του αυτιστικού ατόμου (οι τριαδικές συνεδρίες εδώ είναι μία καλή πρακτική) και το ενδεχόμενο να δεθεί το αυτιστικό παιδί έντονα συναισθηματικά μαζί του.

Ανδροειδή/Ανθρωποειδή Ρομπότ (Android/Humanoid Robots)

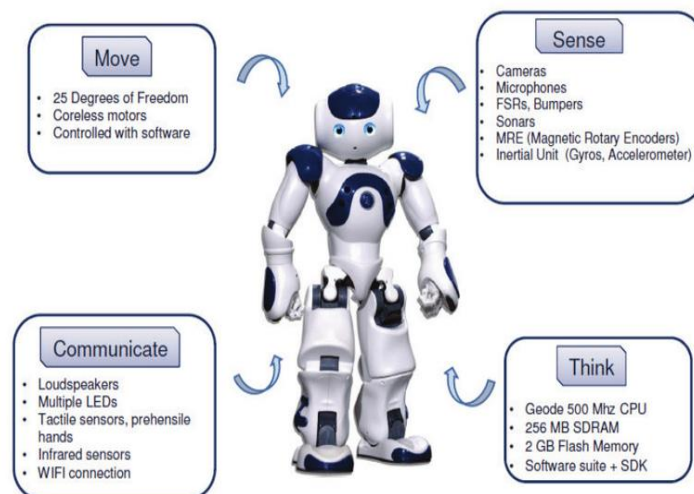
1. Nao Robot

Το ρομπότ Nao είναι ένα ανθρωποειδές (android) ρομπότ, με βάρος 5 kg και ύψος 0,57 m και φυσική εμφάνιση μικρού παιδιού/νηπίου.

Έχει 11 βαθμούς ελευθερίας (DOF) για τα κάτω άκρα και 14 βαθμούς ελευθερίας για το άνω τμήμα του σώματος (συνολικά 25 βαθμούς ελευθερίας).

Πρωτοεμφανίστηκε το 2006 και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές θεραπευτικές συνεδρίες αυτισμού πειραματικά.

Διαθέτει πλήθος αισθητήρων, δύναται να κινείται αυτόνομα στο χώρο, εντοπίζει τη θέση του παιδιού, ανιχνεύει τις εκφράσεις του και γενικότερα αλληλεπιδρά με το παιδί (συνομιλεί με αυτό, το επιβραβεύει, ανταποκρίνεται στη φυσική επαφή, κ.ά.) (Tapus et al 2012; Mavadati et al 2016; Yang et al 2018).



Nao Robot capabilities & sensors Laherman & Rad Sensors 2019

2. Zeno R-50

Πρόκειται για ρομπότ σε μέγεθος μικρού παιδιού.

Έχει ύψος 0.64 m και βάρος 6.5 Kg και διαθέτει εκφραστικό (απλοποιημένο ωστόσο) πρόσωπο.

Η εκφραστικότητα που διαθέτει το πρόσωπο, μπορεί να αλλάζει, χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό (Cameron et al 2015).



Cameron et al 2015

3. Robota (robot doll)

Πρόκειται για ένα android μικρό ρομπότ με φυσική εμφάνιση μικρού κοριτσιού, βασισμένη σε ένα παιχνίδι κούκλα. Η επιλογή αυτής της φυσικής εμφάνισης έγινε με το σκεπτικό ότι τα παιδιά είναι εξοικειωμένα με τη μορφή της κούκλας στην καθημερινότητά τους και άρα θα μπορούσε ένα αυτιστικό παιδί εύκολα να προσεγγίσει ένα τέτοιο ρομπότ. Η διεργασία δημιουργίας αυτού του ρομπότ εντάχθηκε αρχικά στα πλαίσια του προγράμματος AURORA project (Autonomous Robotic platform as a Remedial tool for children with Autism) το 1998.

Έχει ύψος 45 cm, βάρος 1.5 Kg και πλάτος 14 cm. Δεν κινείται στο χώρο. Διαθέτει 1 βαθμό ελευθερίας όσον αφορά την κινητικότητα των άκρων (κίνηση προς τα πάνω ή προς τα κάτω), περιστρέφει το κεφάλι, διαθέτει 1 βαθμό ελευθερίας για κάθε άνω άκρο, συντονισμένη κίνηση των δύο ματιών, αναβοσβήνουν τα μάτια (συνολικά, επομένως 8 βαθμούς ελευθερίας), ενώ, τέλος, διαθέτει ευαισθησία αφής και δυνατότητα για ανίχνευση βλεμματικής επαφής και μάθηση. Έτσι έχει χρησιμοποιηθεί για να καλλιεργήσει τη μιμητική ικανότητα στα αυτιστικά άτομα. Η μορφή του ρομπότ μπορεί να αλλάζει και να προσαρμόζεται ανάλογα με τη συνεδρία κάθε φορά (π.χ. σε κάποιες συνεδρίες τα χαρακτηριστικά του προσώπου

μπορεί να κρύβονται και κάποια εξαρτήματα να αλλάζουν) (Dautenhahn & Billard 2002; Billard et al 2006; Billard 2003; Robins et al 2004).



From: <https://www.roboticstoday.com/robots/robota-dolls-description>

4. *Kaspar (the social robot)*

Το ρομπότ Kaspar (**K**inesics **and** **S**ynchronization in **P**ersonal **A**ssistant **R**obotics) είναι ένα ανθρωποειδές ρομπότ μεγέθους μικρού άρρενος παιδιού, ηλικίας περίπου 3 ετών, με δυνατότητα εκφράσεων. Το πρόσωπό του έχει εσκεμμένα εξαιρετικά απλοποιημένα χαρακτηριστικά και στερείται λεπτομερειών που θα μπορούσαν με ευκολία να του προσδώσουν συγκεκριμένη ηλικία, φύλο, συναισθηματική κατάσταση, κ.ά. Αυτή η απουσία σαφών χαρακτηριστικών αφήνει ελεύθερη τη φαντασία του παιδιού, επιτρέποντάς του να σκεφτεί ότι ο Kaspar είναι ένας συμμαθητής, ή, τουλάχιστον, κάποιος με τον οποίο το παιδί νιώθει οικεία.

Το πρόγραμμα σχεδίασής του ξεκίνησε το 2005 στο πανεπιστήμιο Hertfordshire. Το ύψος του είναι 60 cm και διαθέτει 17 βαθμούς ελευθερίας.

Στην παρούσα έκδοσή του το ρομπότ αυτό είναι ντυμένο σα μικρό αγόρι και μπορεί να κινείται και να λαμβάνει κάποιες στάσεις σώματος χρησιμοποιώντας τα χέρια του, τους βραχίονες, τον κορμό του σώματος, το κεφάλι, να ανοίγει και να κλείνει το στόμα και τα μάτια, ενώ δύναται να εκδηλώνει και μερικές βασικές εκφράσεις προσώπου (χαρά, λύπη, έκπληξη). Ωστόσο, δεν κινείται στο χώρο και δεν είναι ένα

αυτόνομο ρομπότ. Ένας χειριστής ελέγχει τις κινήσεις και το λόγο του, μία τεχνική που ονομάζεται «Wizard of Oz». Έτσι, εξαρτάται από την ανθρώπινη παρέμβαση.

Η δυνατότητα που έχει να αλληλεπιδρά με τα αυτιστικά άτομα (κυρίως μέσω των εκφράσεων του προσώπου που προαναφέρθηκαν, αλλά και μέσω της αναπαραγωγής ήδη ηχογραφημένων μηνυμάτων ή και τραγουδιών) είναι το κύριο χαρακτηριστικό του.

Ο KASPAR παρέχει ένα απλό, ασφαλές, προβλέψιμο και αξιόπιστο περιβάλλον και έχει βρεθεί ότι μπορεί να είναι ελκυστικός προς τα αυτιστικά παιδιά και να αποτελεί κατάλληλο εργαλείο για την εκπαίδευση και θεραπεία των τελευταίων. Η αλληλεπίδραση με τον KASPAR είναι πολυσήμαντη και μπορεί η πολυπλοκότητα αυτής της αλληλεπίδρασης να ελέγχεται, να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε παιδιού και σταδιακά να αυξάνεται (Robins et al 2009).

Ο κύριος ρόλος του KASPAR είναι ως κοινωνικός μεσολαβητής μεταξύ του αυτιστικού παιδιού και του θεραπευτή ή δασκάλου ή άλλων παιδιών. Ο «μινιμαλισμός» του KASPAR παρέχει σε αυτά τα παιδιά ένα κοινωνικό πλαίσιο επαρκώς προβλέψιμο και καθησυχαστικό, ώστε τα τελευταία να μπορούν να παίξουν με τους συνομηλίκους τους και να δοκιμάζουν νέα πράγματα.



Dr. Ben Robins leads the Kaspar project

© KASPAR

<https://www.herts.ac.uk/kaspar/>

Ο KASPAR έχει επιδείξει θετικά αποτελέσματα τόσο σε παιδιά με σοβαρό αυτισμό και χωρίς λόγο (non-verbal), όσο και σε αυτιστικά παιδιά υψηλής λειτουργικότητας, καθώς έχει δυνατότητες πολύπλευρης αλληλεπίδρασης με το χρήστη/εκπαιδευόμενο, η

πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης δύναται να ελέγχεται, να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε παιδιού και να αυξάνεται σταδιακά (Robins et al 2009).

Σύμφωνα με τις μελέτες, ο KASPAR συμβάλλει στην αυξημένη αντίληψη του σώματος του εκπαιδευόμενου, ενθαρρύνει τις συνεργατικές του δεξιότητες (Wainer et al 2014), επιμηκύνει το χρόνο εστίασης προσοχής του παιδιού (Costa et al 2013), μεσολαβεί και ενθαρρύνει την κοινωνική (Robins et al 2009) και φυσική αλληλεπίδραση (Costa et al 2015).

Μία εφαρμογή του KASPAR, το RoboSkin, περιλαμβάνει το ευαίσθητο στην αφή κάλυμμα-«δέρμα» του. Με αυτό γίνεται ένα παιχνίδι το οποίο εξασκεί το παιδί στην κατάλληλη-ανεκτή δύναμη που μπορεί να εφαρμοστεί από το αυτιστικό παιδί, όταν το τελευταίο έρχεται σε αλληλεπίδραση με άλλα άτομα. Τα αυτιστικά άτομα μπορεί να είναι υπερ- ή υπο- ευαίσθητα σε απτικά ερεθίσματα και είναι δύσκολο για αυτά να τροποποιήσουν τη δύναμη που ασκούν αγγίζοντας και παίζοντας. Όταν κατά την αλληλεπίδραση με τον KASPAR το παιδί αποτυγχάνει να υπολογίσει σωστά την ένταση της δύναμης που χρησιμοποιεί στο παιχνίδι, η αλληλεπίδραση όχι μόνο δεν διακόπτεται, αλλά και το παιδί δε βιώνει καμία απόρριψη: Ο KASPAR στέλνει ένα ξεκάθαρο μήνυμα: «Ωχ, αυτό πονάει!», χωρίς όμως να θυμώσει ή να διώξει το παιδί από το παιχνίδι, όπως ίσως θα συνέβαινε με τους συνομήλικούς του.

Σε αυτιστικά παιδιά υψηλής λειτουργικότητας ο KASPAR διδάσκει πώς να συμμετέχουν σε ένα παιχνίδι video game (το παιδί μιμείται τις κινήσεις που εκτελεί το ρομπότ, πώς να περιμένει τη σειρά του όταν παίζει και γενικότερα να μπορεί να συνεργάζεται) ή διδάσκει να ανακαλύπτουν την εικόνα του σώματός τους (το ρομπότ αγγίζοντας και ονοματίζοντας ταυτόχρονα τα διάφορα μέρη του ανθρωποειδούς σώματός του – μύτη, αυτιά, χέρια – διδάσκει το παιδί να πράττει το ίδιο).

Ο KASPAR έχει χρησιμοποιηθεί στην πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη αποτελεσματικότητας του ανθρωποειδούς ρομπότ στην κατάκτηση κοινωνικών δεξιοτήτων από παιδιά με αυτισμό (Mengoni et al 2017).

Μία από τις τελευταίες εφαρμογές του KASPAR, είναι η πρόταση να χρησιμοποιείται από την αστυνομία όταν η τελευταία ερωτά παιδιά τα οποία υπήρξαν θύματα κακοποίησης ή ήταν αυτόπτες μάρτυρες δυστυχημάτων ή εγκληματικών ενεργειών. Είναι δύσκολο για αυτά τα παιδιά (ενίοτε και λόγω φόβου) να μιλήσουν με αμεσότητα, ειλικρίνεια και αμεροληψία σε έναν ενήλικα. Έτσι, είναι εύκολο να δώσουν πληροφορίες οι οποίες είναι λανθασμένες ή παραπλανητικές. Ο λόγος είναι ότι οι ανακριτές όταν ακούν ιστορίες κακοποίησης είναι δύσκολο να μην εκδηλώσουν μη-λεκτικά μηνύματα. Αυτά τα μηνύματα τα αντιλαμβάνονται τα παιδιά, με αποτέλεσμα να γίνονται διστακτικά, να σταματούν να μιλούν ή ακόμη και να αλλάζουν την αφήγηση. Θεωρείται ότι το ρομπότ εκλαμβάνεται από το παιδί ως ένα ουδέτερο και λιγότερο εκφοβιστικό συζητητή. Αυτή βέβαια η χρήση εγείρει αρκετά ηθικά ζητήματα.

Καταληκτικά, ο KASPAR, όπως και κάθε ρομπότ στην καλύτερη περίπτωση είναι υποκατάστατα του ανθρώπου, σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την ανθρώπινη επαφή, αλλά μπορούν να βοηθήσουν και μόνο, στη δημιουργία μιας social ecology, όπου οι μηχανές βοηθούν άτομα με μειονεξία στις κοινωνικές δεξιότητες να εντάξουν του εαυτούς τους στον πολύπλοκο κόσμο που ζούμε.

5. Face (Facial Automaton for Conveying Emotion)

Πρόκειται για ένα τεχνητό ανθρώπινο πρόσωπο, το οποίο έχει τη δυνατότητα να λαμβάνει διαφορετικές εκφράσεις υπαινισσόμενο διαφορετικές συναισθηματικές καταστάσεις (π.χ. ουδέτερη κατάσταση, λύπη, απογοήτευση, ενθουσιασμό, φόβο, αηδία), ανάλογα με τη συμπεριφορά του ασθενούς/εκπαιδευόμενου και μιμούμενο τον τελευταίο.

Έτσι, το ρομπότ Face αλληλεπιδρά με το εξωτερικό περιβάλλον (με έναν τρόπο οικείο, σταδιακό και ελεγχόμενο) και στοχεύει στο να βοηθά τα αυτιστικά άτομα να ερμηνεύουν την συναισθηματική κατάσταση των γύρω τους. Ωστόσο, δεν διαθέτει προφορικό λόγο (Pioggia et al 2004).

Το ρομπότ πρωτοεμφανίστηκε το 2004 στα πλαίσια του προγράμματος AURORA (Autonomous Robotic platform as a Remedial tool for children with Autism).

Διαθέτει 32 βαθμούς ελευθερίας στο πρόσωπο και 5 βαθμούς ελευθερίας στον τράχηλο, επίσης, έχει κάμερα στο δεξί μάτι και ένα μπλουζάκι με αισθητήρες μετρά την αγωγιμότητα του δέρματος, τη θερμοκρασία, τον καρδιακό και αναπνευστικό ρυθμό του εκπαιδευόμενου ατόμου (τα δεδομένα αυτά συλλέγονται προς επεξεργασία).



Cominelli et al 2018, Front Robot AI



Lazerri et al 2018

6. Ρομπότ Milo

Πρόκειται για ένα ανθρωποειδές ρομπότ που αναπτύχθηκε μέσω του προγράμματος robots4all που διαθέτει ένα εξαιρετικά εκφραστικό πρόσωπο και μπορεί πραγματικά να χαμογελά, να γελά, να περπατά και να μιλά.

Σχεδιάστηκε για να βοηθήσει σπουδαστές με αυτισμό να αναπτύξουν και να εξασκήσουν τις κοινωνικές τους δεξιότητες. Βεβαίως, δεν δύναται να αντικαταστήσει τον άνθρωπο σε καμία περίπτωση, ωστόσο αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τους εκπαιδευτικούς, τους θεραπευτές και τους γονείς, ώστε το αυτιστικό παιδί να εμπλακεί στο μαθησιακό περιβάλλον. Έρευνες έχουν δείξει ότι όταν τα παιδιά εργάζονται με το θεραπευτή τους και το ρομπότ Milo, εμπλέκονται στο 70-80% του χρόνου τους στη μαθησιακή διαδικασία (συγκριτικά με το 3-10% του χρόνου με τις παραδοσιακές τεχνικές). Επιπλέον, επιθυμούν να εργαστούν με το Milo ξανά, γεγονός που αυξάνει τις δυνατότητές τους για μάθηση και κατά συνέπεια την αναπτυξιακή τους εξέλιξη.

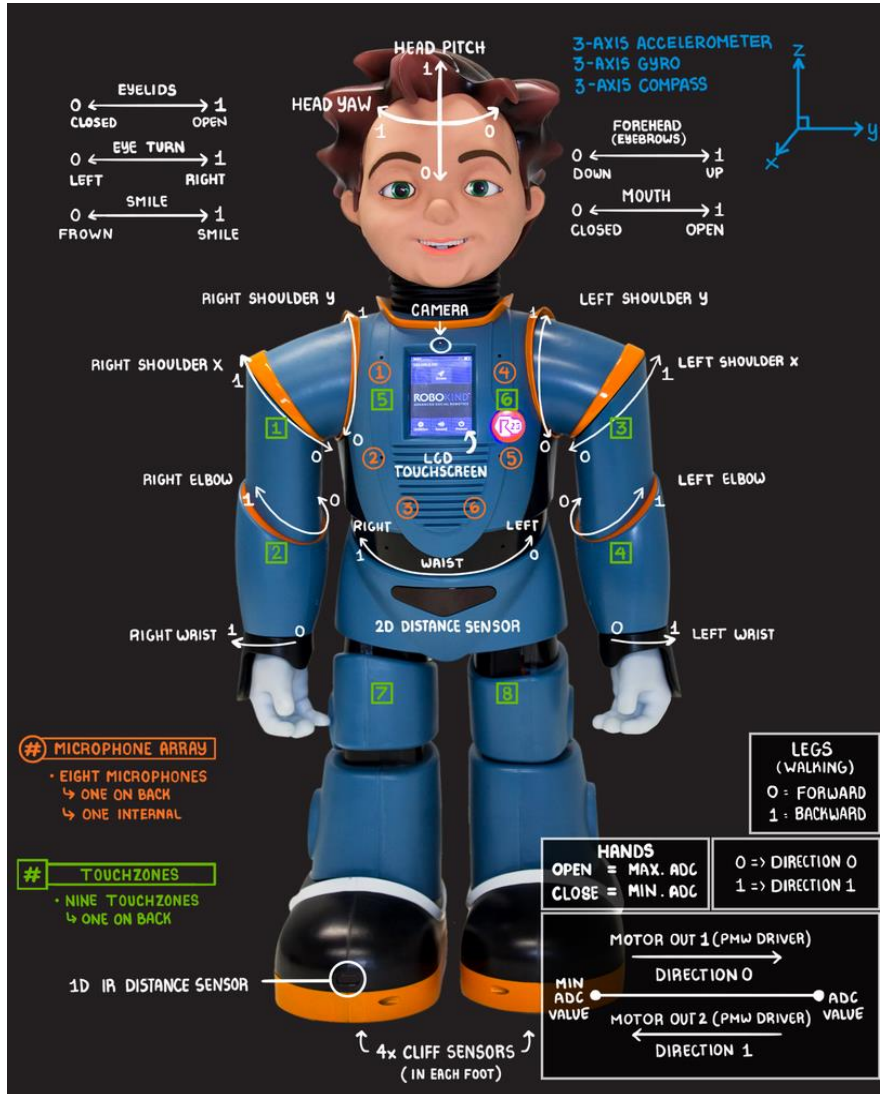
Το ρομπότ Milo έχει ύψος 56 cm και βάρος 4.5 Kg. Διαθέτει 21 βαθμούς ελευθερίας (7 βαθμοί ελευθερίας στο κεφάλι, 5 βαθμοί στο κάθε χέρι, 1 στη μέση, και 3 στα πόδια). Επίσης, διαθέτει γυροσκόπιο, πυξίδα, επιταχυνσιόμετρο για την κίνηση, αισθητήρες αφής και υπολογισμού απόστασης, όπως και μικρόφωνα, ηχείο, κάμερα και οθόνη. Όλα αυτά επιτρέπουν στο Milo να βλέπει αντικείμενα και ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένων των συναισθημάτων τους, των εκφράσεων του προσώπου τους και των χειρονομιών τους. Επιπλέον, όταν μιλά, στην οθόνη προβάλλονται εικόνες των λέξεων του βασικού λεξιλογίου που χρησιμοποιεί και αυτό βοηθά τα αυτιστικά παιδιά που εξ' ορισμού παρουσιάζουν μειονεξία στην ακουστική επεξεργασία, ενώ η οπτική υποστήριξη έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην κατανόηση εκ μέρους τους.

Πρόκειται για ρομπότ που έχει δυνατότητα κίνησης στο χώρο και αλληλεπιδρά χρησιμοποιώντας φωνητικές εντολές και εκφράσεις του προσώπου με σκοπό τα αυτιστικά παιδιά να εμπεδώσουν εκφράσεις και συναισθήματα και τελικά να αναπτύξουν κοινωνική συμπεριφορά, και μάλιστα με δυνατότητα όσων πανομοιότυπων επαναλήψεων χρειαστούν (χωρίς την-δικαιολογημένη ενδεχομένως-απογοήτευση που μπορεί να εκδηλώσει ο φυσικός δάσκαλος).

Το ρομπότ Milo μπορεί να διδάξει κοινωνικές δεξιότητες στα αυτιστικά παιδιά μέσω κοινωνικών αφηγήσεων (social narratives). Για παράδειγμα, «όταν χαιρετάμε ένα φίλο, πρέπει να κοιτάζουμε το πρόσωπό του, να χαμογελάσουμε και να πούμε «γεια», δηλαδή, περιγράφουμε την απαιτούμενη δεξιότητα (social narrative). Αυτό αποδεδειγμένα αποδίδει στην περίπτωση των αυτιστικών παιδιών, όμως με το ρομπότ μπορούμε να υποστηρίξουμε την αφήγηση με οπτικό υλικό (προβάλλονται στην οθόνη του ρομπότ οι λέξεις «κοιτώ, χαμογελώ, λέω γεια») (visual support), μετά το ρομπότ λέει «ας παρακολουθήσουμε μερικούς φίλους να κοιτούν, να χαμογελούν και να λένε γεια, ενώ στο iPad προβάλλονται μερικά βίντεο που επιδεικνύουν τη συμπεριφορά-στόχο (video modules with core vocabulary) (εξάλλου τα αυτιστικά παιδιά αρέσκονται να παρακολουθούν βίντεο στο iPad, youtube κ.ά.). Τέλος, το ρομπότ Milo απευθύνει στο παιδί ερωτήσεις για το τι παρακολούθησε στο βίντεο και παράλληλα συλλέγει στοιχεία προς ανάλυση από

τους θεραπευτές σχετικά με την πρόοδο στην εκμάθηση της συγκεκριμένης δεξιότητας.

<https://robots4autism.com/milo/>



7. Ρομπότ Bandit

Πρόκειται για ανδρoειδές ρομπότ (εν μέρει), το οποίο κατασκευάστηκε 2004 στο εργαστήριο Interaction του Πανεπιστημίου Southern California και το 2005 η Blue Sky Robotics το επεξεργάστηκε περαιτέρω.

Ειδικότερα, το ρομπότ Bandit είναι ανδρoειδές σε μέγεθος μικρού παιδιού, που από τη μέση και πάνω και από τη μέση και κάτω έχει ρόδες, επάνω στις οποίες δύνανται να προσαρμοστούν αισθητήρες, κάμερες, ακόμη και ένα μηχανήμα που παράγει σαπουνόφουσκες, το οποίο χρησιμοποιείται για την επιβράβευση των παιδιών κατά τις θεραπευτικές συνεδρίες.

Τα χαρακτηριστικά του προσώπου του είναι απλοϊκά, ωστόσο διαθέτει 19 βαθμούς ελευθερίας και αισθητήρες, κάμερες, μικρόφωνα. Αυτή η απλοϊκότητα και η χονδροειδής ικανότητα μίμησης είναι που το κάνει προσεγγίσιμο, προβλέψιμο και κατανοητό (σε αντίθεση με τους ανθρώπους) εκ μέρους των παιδιών.

Σκοπός του είναι η κοινωνική αλληλεπίδραση με το αυτιστικό παιδί (το οποίο παροτρύνει με χειρονομίες και κινήσεις και το επιβραβεύει όταν επιτευχθεί η δεξιότητα). Σε πείραμα που συμμετέχει το ρομπότ Bandit έχει παρατηρηθεί η ακόλουθη συμπεριφορά: σε ένα δωμάτιο το παιδί βλέπει το συγκεκριμένο ρομπότ με τα μεγάλα καρτούν μάτια του να το πλησιάζει σιγά-σιγά συρόμενο πάνω σε δύο ρόδες. Το ρομπότ χρησιμοποιεί δύο υπέρυθρες κάμερες για να εντοπίσει τη θέση του παιδιού στο χώρο. Το ρομπότ, βλέποντας ότι το παιδί απομακρύνεται από αυτό, προσπαθεί να βρει άλλο τρόπο προσέγγισης του παιδιού. Έτσι, σταματά, κάνει μια φιλική χειρονομία με το χέρι του και προσεκτικά πλησιάζει το παιδί (δηλαδή, αναγνωρίζει και αλλάζει τη συμπεριφορά του μέχρι η κατάσταση να φαντάζει άνετη για το παιδί). Το παιδί «ζυγίζει» τον «εχθρό» για αρκετή ώρα και στη συνέχεια πλησιάζει μόνο του και αγγίζει το ρομπότ. Οι ερευνητές στο διπλανό δωμάτιο παρακολουθούν αυτή την αλληλεπίδραση του παιδιού και του ρομπότ μέσα από ημιδιάφανους καθρέπτες.

Επίσης, το ρομπότ Bandit έχει χρησιμοποιηθεί για βοήθεια προς ηλικιωμένους (σε θέματα σωματικής άσκησης) και σε καρδιαγγειακούς ασθενείς (Tarus & Mataric 2008).



<https://robots.ieee.org/robots/bandit/>

8. Ρομπότ Pepper

Πρόκειται για ανδρικού τύπου ρομπότ ύψους 1.21m, πλάτους 0.48m και βάρους 28 Kg και δημιουργήθηκε από την SoftBank Robotics.

Έχει τις ίδιες περίπου αρθρώσεις με τον άνθρωπο, εκτός από την κινητή βάση του και την αδυναμία του να κινεί κάθε δάχτυλο ανεξάρτητα. Διαθέτει 4 μικρόφωνα, 2 μεγάφωνα, 2 κάμερες και έναν αισθητήρα βάθους. Έχει αισθητήρες αφής στην κεφαλή και στη ραχιαία επιφάνεια των χεριών.

Επίσης, διαθέτει μηχανή αναγνώρισης φωνής, η οποία είναι ικανή να ταυτοποιεί ποικίλες διακυμάνσεις της ανθρώπινης φωνής. Έτσι, αναγνωρίζει βασικά συναισθήματα και ανταποκρίνεται σε αυτά. Επίσης, εντοπίζει ανθρώπους στο χώρο και τους εμπλέκει σε διάλογο. Συνδυάζει τη γλώσσα του σώματος και την ομιλία με τρόπο φυσικό και ευχάριστο. Μιλά 14 γλώσσες (μεταξύ αυτών και ελληνικά) (Azuar et al 2019; Nunez et al 2015; Yabuki & Sumi 2018).



<https://www.mobiletechnology.gr/pepper-humanoid-robot>

9. Ρομπότ i-Sobot

Πρόκειται για δίποδο ρομπότ, ύψους 16,5 cm και βάρους 350 gr. Αποτελείται από 17 κινούμενα μέρη που του εξασφαλίζουν τη βάδιση και εκτελεί συνολικά 180 διαφορετικές ενέργειες. Επίσης, περιλαμβάνει 180 φωνητικές και ηχητικές εντολές. Δύναται να έχει απομακρυσμένο έλεγχο (Kaur et al 2013; Srinivasan et al 2013).



<http://www.hightechscience.org/i-sobot.htm>

10. Ρομπότ HOAP-3

Πρόκειται για ανθρωποειδές ρομπότ ύψους 60 cm και βάρους 8.8 Kg, το οποίο εμπορεύεται η Fujitsu. Διαθέτει 28 βαθμούς ελευθερίας για το κεφάλι, τα άνω άκρα, τα κάτω άκρα και την κίνηση του κορμού. Περιλαμβάνει ενσωματωμένη κάμερα στα μάτια για την ανίχνευση της βλεμματικής επαφής και την αναγνώριση, όπως και μικρόφωνα για αναγνώριση του λόγου. Leds φωτεινά σήματα για να επιδεικνύει συναισθήματα, επίσης. Τέλος, υπάρχει δυνατότητα τόσο αυτόνομης όσο και τηλεχειριζόμενης λειτουργίας μέσω Wifi (Galdeano et al 2014; Ravindra et al 2009).



https://www.researchgate.net/figure/The-HOAP-3-humanoid-robot-used-as-demonstrator-for-real-time-experiments_fig7_263655991

11. Ρομπότ *Ryan Companionbot*

Πρόκειται για ανδρoειδές ρομπότ που επιδεικνύει τρισδιάστατα μοντέλα άβαταρ με λόγο και εκφράσεις προσώπου. Τα τρισδιάστατα μοντέλα είναι συμβατά με λογισμικό Maya. Θεωρείται ρομπότ συντροφιάς και έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο σε άτομα με άνοια, νόσο Alzheimer και κατάθλιψη (θυμίζει στους ασθενείς να παίρνουν τα φάρμακά τους, τους ενθαρρύνει να συμμετέχουν σε κοινωνικές εκδηλώσεις και να παίζουν γνωστικά παιχνίδια) αλλά και στον αυτισμό (Askari et al 2018).

Ο Ryan δημιουργήθηκε από τον καθηγητή στη μηχανική υπολογιστών του Πανεπιστημίου Denver, Mohammad Mahoor.



<https://www.f6s.com/dreamfacettechnologiesllc>

Ένα άλλο ρομπότ που έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ασθενών με άνοια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή ακόμη και σοβαρή εγκεφαλική κάκωση, είναι το ρομπότ *Paro*, το οποίο ονομάζεται και «θεραπευτική συντροφιά» - «therapeutic companion» - και έχει τη μορφή γούνινης φώκιας. Προσδίδει ανακούφιση, κουράγιο και χαρά, συναισθήματα που αποκομίζουμε από τη συντροφιά των ζώων.



https://www.researchgate.net/figure/PARO-a-social-robotic-seal_fig1_275717315

Γενικά, έρευνες έχουν δείξει ότι στις περιπτώσεις όπου η κινητική και γνωστική αποκατάσταση είναι αλληλένδετες με την κοινωνική αποκατάσταση, οι ασθενείς προτιμούν να εκτελούν τις θεραπευτικές τους συνεδρίες κάτω από την επίβλεψη ενός ρομπότ παρά μιας νοσοκόμας, της οποίας η παρουσία είναι ικανή να τους φέρει σε αμηχανία σε αυτές τις δύσκολες στιγμές που προσπαθούν να ανακτήσουν τις δεξιότητές τους και προτιμούν να μην συγκρίνουν τον εαυτό τους με άλλους ανθρώπους.

Ρομπότ με τη μορφή ζώου (Animal robot)

1. *Ρομπότ Probo (a huggable robotic friend)*

Το ρομπότ Probo έχει τη μορφή λούτρινου ζώου (έχει γούνα) με προβοσκίδα (η οποία διαθέτει αισθητήρες) και έχει τη δυνατότητα να αγκαλιάζει και να αγκαλιάζεται. Αυτά τα χαρακτηριστικά το κάνουν ιδιαίτερα προσφιλές στα παιδιά.

Το ύψος του είναι 80 cm και διαθέτει 20 βαθμούς ελευθερίας (3 βαθμοί ελευθερίας στα μάτια, 3 στην κίνηση της κεφαλής, 2 στα βλέφαρα, 4 στα φρύδια, 2 στα αυτιά, 3 στο στόμα και 3 στην προβοσκίδα). Διαθέτει κάμερα, μικρόφωνα, ηχεία, αισθητήρες αφής σε ολόκληρο το σώμα και οθόνη αφής, ώστε να ολοκληρώνει την αλληλεπίδρασή του με τα αυτιστικά παιδιά (Goris et al 2008).

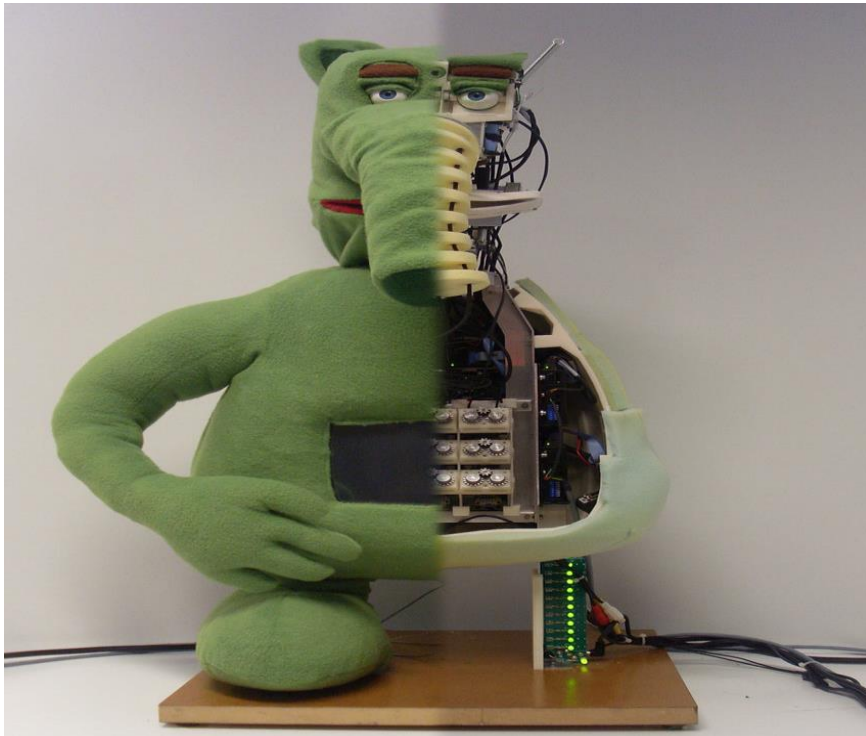
Είναι σταθερό σε βάση και δεν έχει τη δυνατότητα κίνησης στο χώρο.

Το χρώμα του είναι το πράσινο ή το κίτρινο (όπως αναφέρθηκε, αυτά τα δύο χρώματα είναι αυτά τα δύο χρώματα, με τη σειρά που αναφέρθηκαν, έχουν την περισσότερο θετική ανταπόκριση εκ μέρους των εκπαιδευομένων σε αυτά τα παιχνίδια αλληλεπίδρασης) (Saldien et al 2008).

Το ρομπότ Probo χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη κοινωνικών δεξιοτήτων και την κατανόηση συναισθημάτων.



https://www.researchgate.net/figure/The-prototype-of-the-huggable-robot-Probo_fig1_220397427 Goris et al 2008



https://www.researchgate.net/figure/Outer-Left-and-inner-Right-appearance-of-the-social-robot-Probo_fig1_264319190

Goris et al 2008

2. Ρομπότ *Keeron* (a dancing robot)

Πρόκειται για ένα μικρό ρομπότ που μοιάζει με χιονάνθρωπο (κατά άλλους και με πουλί) που είναι τοποθετημένος πάνω σε ένα μαύρο κύλινδρο και είναι κατασκευασμένο από μαλακό υλικό (σιλικόνη).

Το ρομπότ *Keeron* σχεδιάστηκε με σκοπό να φέρει μια απαλλαγμένη από κάθε ανθρώπινο χαρακτηριστικό μορφή, με μια απλή και παιγνιώδη εμφάνιση, ώστε να πυροδοτηθούν πιο πηγαίες και καθόλου πολύπλοκες συμπεριφορές στα παιδιά με αυτισμό: τα παιδιά σταδιακά πλησιάζουν το ρομπότ *Keeron* και επιτυγχάνουν επικοινωνία μαζί του (Kozima et al 2007).

Έτσι, το ρομπότ *Keeron* είναι απλό στη σχεδίασή του και ελκυστικό στην εμφάνιση, ώστε προσελκύει τα παιδιά και δεν τα εκφοβίζει. Δύο στρογγυλά και λαμπερά μάτια, μία μαύρη μύτη πάνω σε ένα μαλακό, λαστιχένιο σώμα είναι όλη κι όλη η εμφάνισή του. Ακόμη και το όνομα του ρομπότ είναι απλό: η λέξη «*Keeron*», προέρχεται από τη γαπωνέζικη λέξη *Ki*, που σημαίνει κίτρινο και από τον ήχο που παράγεται από το ρομπότ όταν αυτό πηδάει πάνω-κάτω («ρον!»).

«Τα παιδιά πολύ συχνά φοβούνται ένα μεγάλο μηχανικό ρομπότ, ακόμη και αν είναι σχεδιασμένο να μοιάζει με παιδί. Η *minimal* εμφάνιση ενός ρομπότ μπορεί να συμβάλει στη μείωση του θορύβου που βιώνουν εξ' ορισμού τα αυτιστικά παιδιά», σημειώνει ο σχεδιαστής του ρομπότ, Kozima. Έτσι, είναι πιθανότερο τα αυτιστικά παιδιά να σημειώσουν πρόοδο σε τομείς της κοινωνικής αλληλεπίδρασης κατά τις θεραπευτικές συνεδρίες με το ρομπότ (Dickstein-Fischer & Fishcher 2014).

Το ύψος του είναι 30 cm και το βάρος του λιγότερο από 1 Kg. Διαθέτει 4 βαθμούς ελευθερίας, ενώ είναι εξοπλισμένο με κάμερες (στα μάτια) και μικρόφωνο. Δύναται να λειτουργεί αυτόνομα αλλά και με τηλεχειρισμό, χρησιμοποιώντας τις κάμερες που διαθέτει. Το χρώμα του είναι κίτρινο, καθώς όπως έχει αναφερθεί το κίτρινο (μαζί με το πράσινο) αποτελούν τα χρώματα με τη θετικότερη ανταπόκριση εκ μέρους των εκπαιδευομένων.

Σχεδιάστηκε από τον Hideki Kozima στην Ιαπωνία και πωλείται από την Beatbots.

Χρησιμοποιείται στην έρευνα για την επικοινωνία και αλληλεπίδραση των παιδιών. Ο κύριος τρόπος αλληλεπίδρασής του με το χρήστη είναι μέσω του χορού (μπορεί να χορεύει σύμφωνα με τη μουσική που ακούγεται τη δεδομένη στιγμή) και αποσκοπεί στην εκμείωση συναισθηματικής αντίδρασης από τον εκπαιδευόμενο και στην αντιμετώπιση του φαινομένου της διάσπασης προσοχής (Kozima et al 2009).



<https://www.amazon.com/My-Keepon-Dancing-Robot/dp/B01N0M2XS4>

3. Ρομπότ Pleo (the robot pet)

Πρόκειται για ένα ρομπότ με μορφή δεινόσαυρου. Κατασκευάζεται από την εταιρεία Innvo Labs από το 2006.

Οι διαστάσεις του είναι 52x19x16 cm και λειτουργεί είτε αυτόνομα είτε μέσω ελέγχου από κινητό τηλέφωνο. Διαθέτει 14 βαθμούς ελευθερίας, με κινούμενα άκρα, κορμό, λαιμό, μάτια, ουρά και στόμα. Αισθητήρες αφής υπάρχουν σε όλο του το σώμα. Επίσης, διαθέτει 14 αισθητήρες κίνησης, κάμερα στη μύτη για ανίχνευση αντικειμένων, μικρόφωνα και δυνατότητα ανίχνευσης φωνής.

Στοχεύει στην επίτευξη κοινωνικής αλληλεπίδρασης, καθώς καλεί το εκπαιδευόμενο παιδί π.χ. να το ταΐσει, να το πλύνει κ.ο.κ. Επίσης, αναπτύχθηκε για εκμάθηση και επανάληψη χορών. Τέλος, υπάρχει η δυνατότητα να επιδεικνύει συναισθήματα δημιουργώντας θορύβους (Kim et al 2013; Kim et al 2012; Larriba et al 2016; Curtis et al 2011).



<https://spectrum.ieee.org/automaton/robotics/home-robots/new-pleo-robotic-dinosaur-much-more-advanced-than-original>

4. Ρομπότ Porchilla

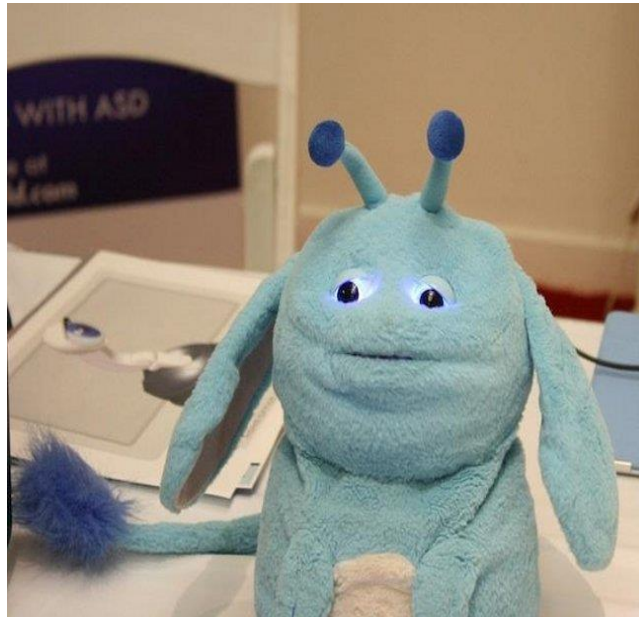
Το ρομπότ Porchilla μοιάζει με τσιντσιλά (chinchilla: όμορφο κατοικίδιο που μοιάζει με λαγό, ανήκει στην κατηγορία των τρωκτικών και ζει στη Ν. Αμερική) και είναι αγαπητό στα παιδιά. Δημιουργήθηκε από την Interbots (Πενσυλβάνια) και είναι 10 ίντσες ψηλό.

Είναι μπλε και γούνινο, με αυτάκια λαγού και μία ουρά που μοιάζει εκείνης του λιονταριού. Μπορεί να κινείται και να επιδεικνύει διάφορες εκφράσεις προσώπου.

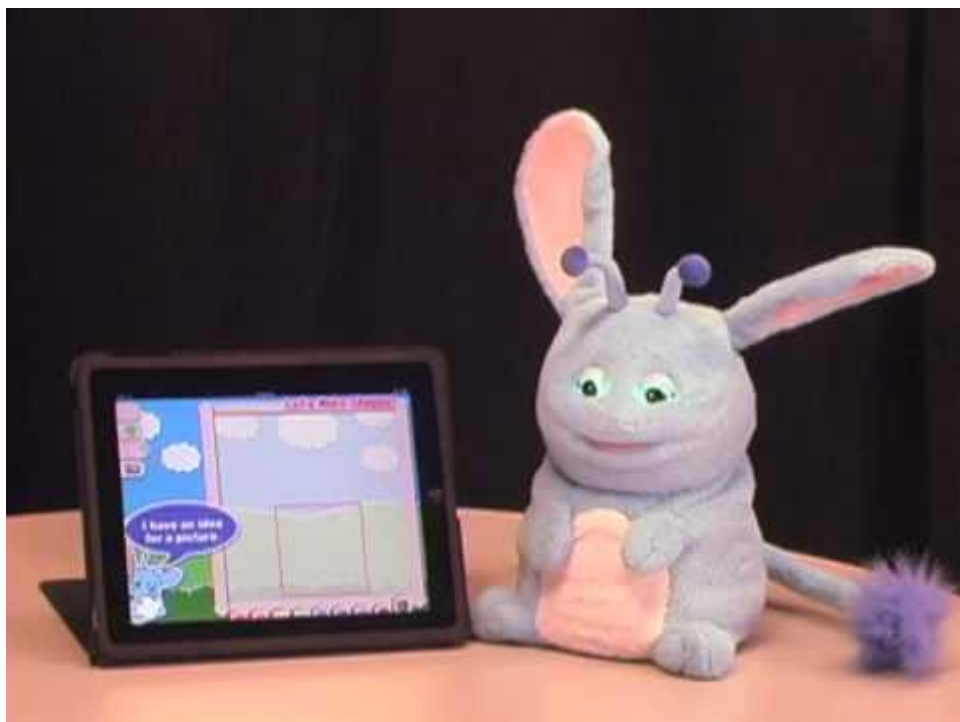
Οι εκφράσεις του προσώπου του είναι ιδιαίτερες και το κάνουν να ξεχωρίζει από άλλα συστήματα του είδους του. Όταν είναι ευχαριστημένο, τα αυτάκια του σηκώνονται όρθια και τα μάτια του λάμπουν πράσινα και ανοίγουν διάπλατα. Όταν είναι θυμωμένο, τα μάτια του μικραίνουν και γίνονται κόκκινα, ενώ τα αυτάκια του χαμηλώνουν. Επίσης, τα μάτια-LED που έχει γίνονται ροζ όταν θέλει να δείξει αμηχανία, κίτρινα όταν θέλει να δείξει σύγχυση και πορτοκαλί όταν θέλει να επιδείξει έκπληξη.

Διαθέτει κινούμενους βραχίονες, αυτιά, στόμα και μάτια που κινούνται τηλεσκοπικά. Επίσης, διαθέτει προγραμματισμένη εκφορά λόγου και παρέχεται με iPad app (Porchilla's World). Η εφαρμογή αυτή μπορεί να «τρέχει» σε ένα κινητό τηλέφωνο και βοηθά τα αυτιστικά παιδιά να ξεπερνούν το φόβο τους όταν πρέπει να διεκπεραιώσουν την καθημερινή ρουτίνα τους (π.χ. το βούρτσισμα των δοντιών ή το να ντυθούν το πρωί) επιβραβευοντάς τα με εικονικά βραβεία, όπως μπαλόνια που πέφτουν από τον ουρανό, σε περίπτωση σωστής ανταπόκρισης.

Δεν έχει αυτονομία κίνησης, αλλά οι κινήσεις του ελέγχονται είτε από το γονέα είτε από το θεραπευτή, με απομακρυσμένο έλεγχο ή ειδικό λογισμικό. Ούτως, ή άλλως, το ελεγχόμενο (και όχι το μη προβλέψιμο) περιβάλλον είναι το ζητούμενο στις θεραπείες με τα αυτιστικά παιδιά.



<https://www.geeky-gadgets.com/popchilla-robot-toy-could-help-autistic-kids/>



Δεν έχει αυτονομία κίνησης, αλλά οι κινήσεις του ελέγχονται είτε από το γονέα είτε από το θεραπευτή, με απομακρυσμένο έλεγχο ή ειδικό λογισμικό. Ούτως, ή άλλως, το ελεγχόμενο (και όχι το μη προβλέψιμο) περιβάλλον είναι το ζητούμενο στις θεραπείες με τα αυτιστικά παιδιά.

5. Ρομπότ PABI

Το ρομπότ PABI (Penguin for Autism Behavioral Interventions) είναι ένα μικρό ρομπότ που μοιάζει με πιγκουίνο.

Διαθέτει 8 βαθμούς ελευθερίας στα μάτια, το κεφάλι, τα πτερύγια και το ανοιχτό ράμφος.

Φέρει κομπιούτερ για αυτόνομη λειτουργία και ασύρματη επικοινωνία για τηλεχειρισμό και τοποθετημένο ηχείο πίσω από το ράμφος του για επικοινωνία.

Επίσης, διαθέτει δύο ανεξάρτητες κάμερες στα μάτια του για ανίχνευση και έλεγχο, όπως και tablet σαν διεπαφή στον υπολογιστή (Brown 2018; Dickstein-Fischer et al 2017). Μέσω των εκφράσεων του προσώπου, της κίνησης του σώματος, το λόγο, τη στερεο-οπτική ανίχνευση και τον υπολογιστή, το ρομπότ αυτό είναι ικανό να αλληλεπιδρά με το αυτιστικό παιδί. Μια από τις κύριες εφαρμογές του είναι η εφαρμοσμένη συμπεριφορική ανάλυση, όπου το παιδί αλληλεπιδρά με τον υπολογιστή που ασύρματα έρχεται σε διεπαφή με το ρομπότ. Την ίδια στιγμή το ρομπότ παίρνει εκφράσεις και παράγει λόγο, ενώ χρησιμοποιεί τις κάμερες των ματιών για να ανιχνεύσει το παιδί, να διατηρήσει την οπτική επαφή και να συλλέξει δεδομένα, όπως η κατεύθυνση του βλέμματός.



Dickestein et al 2017

https://www.researchgate.net/figure/The-PABI-robot-in-a-triadic-therapy-scenario-providing-DTT-ABA-therapy-for-an-autistic_fig1_325761884

Ρομπότ Μασκότ (Mascot)

1. Ρομπότ *Ifbot*

Πρόκειται για ρομπότ μασκότ με κάποια ανθρωποειδή στοιχεία, ύψους 45 cm.

Αναπτύχθηκε από το Japan's Business Design Laboratory το 2004.

Έχει δύο κινούμενους βραχίονες με 1 βαθμό ελευθερίας και δύο ρόδες για την κίνησή του. Έχει δυνατότητα εκφράσεων προσώπου: μάτια, βλέφαρα και λαιμός. 104 LEDES στο κεφάλι του και το στόμα του παρέχουν τη δυνατότητα να επιδεικνύει συναισθήματα, παράλληλα με τις εκφράσεις του προσώπου. Έτσι, μπορεί να ανιχνεύει τα συναισθήματα του συνομιλητή (ακούγοντας τον τόνο της φωνής του ατόμου και τις λέξεις που χρησιμοποιεί) και να επικοινωνεί με τους ανθρώπους χρησιμοποιώντας τα δικά του συναισθήματα. (Lee et al 2012; Kato et al 2004).



Ρομπότ *Ifbot*

<https://www.roboticstoday.com/robots/ifbot-description>

2. Ρομπότ *Cosmobot*

Αυτό το κινούμενο ρομπότ μασκότ σχεδιάστηκε από την Anthro Tronix Inc και έχει κινούμενο κεφάλι, βραχίονες και στόμα.

Οι ρόδες που διαθέτει το βοηθούν να μετακινείται σε 4 διευθύνσεις. Οι αισθητήρες πίεσης που διαθέτει, όπως και το ενσωματωμένο μικρόφωνο, το βοηθά στην

αλληλεπίδρασή του με τα παιδιά. Λειτουργεί με τηλεχειρισμό από το λογισμικό του επιτραπέζιου υπολογιστή (Lathan et al 2007; Tzafestas 2016).

Το Cosmobot μπορεί να προσαρμόζεται σε διαφορετικούς χρήστες και χρησιμοποιείται από παιδιά με ποικίλο επίπεδο ικανοτήτων, όσον αφορά τις κινητικές δεξιότητες και τη γλώσσα.

Επίσης, περιλαμβάνει τη δυνατότητα να συλλέγει δεδομένα για το θεραπευτή, ώστε αυτός να ελέγχει και να παρακολουθεί την εξέλιξη των παιδιών και την επίτευξη των δεξιοτήτων, σύμφωνα με τους στόχους του θεραπευτικού προγράμματος που έχει τεθεί. Το ρομπότ CosmoBot έχει ύψος 16 ίντσες και έχει 9 βαθμούς ελευθερίας (Coleman Wood et al 2009).



Ρομπότ CosmoBot

<https://dl.acm.org/doi/fullHtml/10.1145/1052438.1052453>

3. Ρομπότ Tito

Πρόκειται για ρομπότ μασκόντ ύψους 17 cm. Είναι ποικίλου χρώματος, με ρούχα από μαλακό υλικό που πλένονται. Έχει ρόδες για να μετακινείται και ψεύτικα πόδια, κινούμενους βραχίονες και κεφαλή και φωτιζόμενο στόμα για χαμόγελο, οπότε μοιάζει κάπως με το σχήμα του ανθρώπου. Εντός των ματιών υπάρχει ασύρματη κάμερα και μικρόφωνο για ανίχνευση του ατόμου που αλληλεπιδρά. Ευαίσθησια αφής. Αυτόνομη και τηλεχειριζόμενη λειτουργία (Duquette et al 2008).

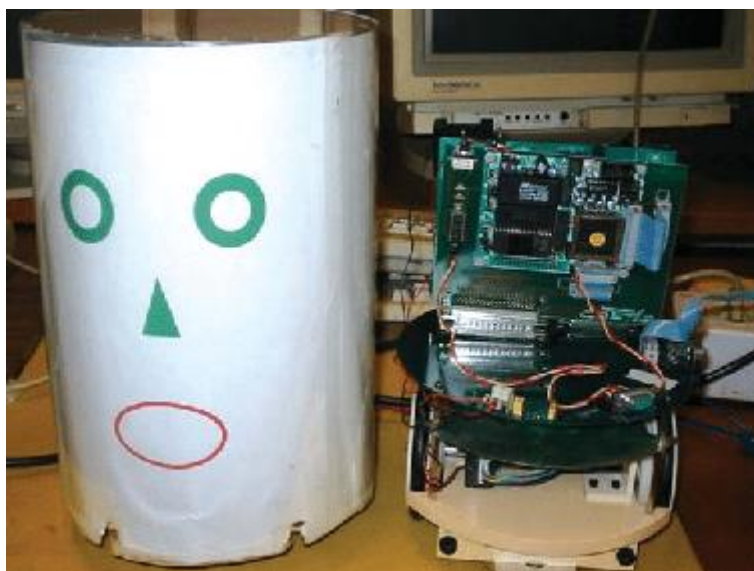


Ρομπότ Τίτο from: https://wikifab.org/wiki/Biped_dancing_robot

Μηχανικά Ρομπότ (Mechanical)

1. Ρομπότ GIPY-1

Πρόκειται για κυλινδρικό κινητό ρομπότ διαμέτρου 20 cm και ύψους 30 cm. Το κάλυμμα του ρομπότ είναι το πρόσωπό του: κυκλικά μάτια, τριγωνική μύτη και ελλειψοειδές στόμα. Μπορεί να μετακινείται μπρος και πίσω, όπως και γύρω από τον άξονά του. Ελέγχεται ασύρματα με ένα πηδάλιο (Gianopoulou et al 2010).



GIPY-1

https://www.researchgate.net/figure/GIPY-1_fig1_256743046

Το ρομπότ GIPY-1 έχει χρησιμοποιηθεί σε πειράματα όπου διερευνήθηκε όχι μόνο η δυαδική σχέση αλληλεπίδρασης ρομπότ-αυτιστικού παιδιού (μονοσήμαντη

αλληλεπίδραση), αλλά και η τριαδική σχέση παιδιού-ρομπότ-θεραπευτή (πολυσήμαντη αλληλεπίδραση) μέσα από το αυθόρμητο ελεύθερο παιχνίδι. Διαπιστώθηκε πως από την στιγμή που η σχέση παιδιού-ρομπότ εγκατασταθεί, το παιδί χρησιμοποιεί το ρομπότ ως ενδιαμέσο μεσολαβητή (ως εργαλείο) ώστε να αρχίσει να αλληλεπιδρά ακόμη περισσότερο, συγκεκριμένα με το θεραπευτή αυτή τη φορά, και μάλιστα να πλουτίζει αυτήν την αλληλεπίδραση, εκφράζοντας συναισθήματα (συγκεκριμένα, θετικά συναισθήματα – ενθουσιασμό, χαρά) (Giannopulu 2011).

Συμπερασματικά, το «πέρασμα» από την αλληλεπίδραση παιδιού-ρομπότ στην αλληλεπίδραση παιδιού-ρομπότ-θεραπευτή ισοδυναμεί με βελτίωση σε νευροφυσιολογικές παραμέτρους του αυτιστικού παιδιού, που οδηγούν στην έκφραση συναισθημάτων, και μάλιστα θετικών, όπως είναι η χαρά και ο ενθουσιασμός. Αυτή η θετική έκβαση μπορεί να θεωρηθεί ως το δομικό υλικό πάνω στο οποίο μπορούν να χτιστούν οι σχέσεις μεταξύ των ανθρώπων, δηλαδή, να διευκολυνθεί η μεταφορά των κοινωνικών και συναισθηματικών δεξιοτήτων που κατακτήθηκαν προς την πραγματική ζωή.

Μη-ανθρωποειδή ρομπότ (Non-Humanoid)

Πρόκειται για ρομπότ που δε μοιάζουν με κάποιο ζων ον.

1. *Labo-1* (αυτοκινητοειδές ρομπότ)

Πρόκειται για μια κινητή ρομποτική πλατφόρμα που έχει τη μορφή ενός μικρού αμαξιού με επιπεδωμένη οροφή. Διαθέτει 8 υπέρυθρους αισθητήρες που δείχνουν προς 4 διευθύνσεις με σκοπό την αποφυγή εμποδίων και έναν αισθητήρα θερμοκρασίας, ώστε να ακολουθεί το παιδί. Έχει αυτόνομη λειτουργία μέσω ενσωματωμένου υπολογιστή και δύο κουμπιά για επιλογή συμπεριφοράς.

Δημιουργήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος AURORA από την Applied AI Systems. Οι διαστάσεις του είναι 28x38x15 cm και ζυγίζει 6.5 Kg.

Το ρομπότ αυτό έχει κίνηση και προορίζεται να ακολουθεί το παιδί, να παίζει ελεύθερα κάποια παιχνίδια μαζί του και να επικοινωνεί με αυτό μέσω κάποιων απλών φωνητικών εντολών (Dautenhahn et al 2003; Dautenhahn 2007).



LABO-1 Dautenhahn et al 2003

https://www.researchgate.net/figure/An-autistic-boy-playing-with-a-mobile-robot-Labo-1-donated-by-Applied-AI-Systems-The_fig1_4028733

2. Ρομπότ Pekee

Είναι και αυτό ένα αυτοκινητοειδές ρομπότ από την Wany Robotics, με μήκος περίπου 40 cm και πλάτος 25 cm. Διαθέτει 15 υπέρυθρους αισθητήρες.



Ρομπότ Pekee Dautenhahn et al 2003

https://www.researchgate.net/figure/The-mobile-robot-Pekee-Wany-Robotics-used-in-our-experiments-on-activity-levels_fig2_4028733

Ποιες αρχές εκπληρώνουν οι σύγχρονες τεχνολογικές εφαρμογές στον αυτισμό

Ειδικές τεχνολογικές εφαρμογές

Οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές και οι τεχνολογικές εφαρμογές επικοινωνίας μπορεί να είναι χρήσιμα σε αυτιστικά παιδιά με μέτρια/σοβαρή διαταραχή στον τομέα της κοινωνικής αλληλεπίδρασης. Σε αυτή την κατηγορία των παιδιών η ανθρώπινη διεπαφή μπορεί να είναι τόσο διασπαστική, ώστε η μάθηση να καθίσταται αδύνατη. Αυτά τα παιδιά ανταποκρίνονται καλά στις δομημένες, σαφείς και σταθερές προσδοκίες και προκλήσεις που τίθενται από τους υπολογιστές (Delano 2007). Κατά συνέπεια είναι φανερό ότι οι υπολογιστές εκπληρώνουν τις αρχές της επαναληψιμότητας, της εξοικείωσης και της κλιμάκωσης/διαβάθμισης.

Εικονική πραγματικότητα

Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας (τα οποία λειτουργούν μέσω των «άβαταρ») μπορούν να είναι ασφαλή, παρέχουν τη δυνατότητα της επανάληψης και παρέχουν σενάρια τα οποία μπορούν να μεταβάλλονται και να αλλάζουν ώστε να εξυπηρετούνται ποικίλες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να μην είναι εφικτές σε ένα δεδομένο θεραπευτικό περιβάλλον με χωρικούς περιορισμούς. Συνδυαζόμενοι με τα άβαταρ οι ενδιαφερόμενοι, μπορούν να αντιγράψουν διάφορες κοινωνικές καταστάσεις και έτσι να μαθαίνουν κανόνες και δεξιότητες αλλά και να ανευρίσκουν ευέλικτες λύσεις.

Επίσης, οι εφαρμογές εικονικής πραγματικότητας παρέχουν εμπειρίες που βοηθούν τους ασθενείς να κατανοήσουν έννοιες, όπως, επίσης, τους βοηθούν στο πώς να εκτελούν ειδικές ενέργειες. Μάλιστα, αυτές οι διαδικασίες είναι δυνατό να επαναλαμβάνονται όσο συχνά κρίνεται απαραίτητο, έως ότου τελικά κατακτηθεί η δεξιότητα.

Η πλαστικότητα και ευελιξία, η ιδιότητά τους να παρέχουν ελεγχόμενο περιβάλλον εκπαίδευσης, η επαναληψιμότητα, η δυνατότητα τροποποίησης της απαιτούμενης αισθητηριακής διέγερσης που απαιτείται κάθε φορά και η δυνατότητα εξατομίκευσης των παρεμβάσεων και στρατηγικών που χρησιμοποιούνται, αποτελούν, σύμφωνα με τους ερευνητές, τα πλεονεκτήματά τους (Kandalaft et al 2013; Lahiri et al 2011; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015).

Τα περιβάλλοντα εικονικής πραγματικότητας περιλαμβάνουν κυρίως οπτικά και ηχητικά ερεθίσματα (άρα χαρακτηρίζονται από μειωμένη σχετικά πληροφορία συγκριτικά με τον πραγματικό κόσμο), ωστόσο δύνανται να αλλάζουν την πολυπλοκότητά τους (προσθέτοντας ή αφαιρώντας αντικείμενα), ώστε να εξατομικεύονται με το επίπεδο του κάθε εκπαιδευόμενου αλλά και με το επίπεδο που παρουσιάζει ο ίδιος εκπαιδευόμενος σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (Strickland 1997; Bekele et al 2015). Η δυνατότητα της αυξομειούμενης πολυπλοκότητας είναι δυνατό να οδηγήσει στη σταδιακή κατάκτηση της ιδιότητας της γενίκευσης (Strickland 1997).

Συνεπώς, οι αρχές της εξατομίκευσης, της πολυπλοκότητας, της κλιμάκωσης/διαβάθμισης, της ελεγχόμενης μεταβλητότητας/ευελιξίας, της εξοικείωσης και της επαναληψιμότητας εκπληρώνονται μέσω των περιβαλλόντων εικονικής πραγματικότητας. Ωστόσο, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η γενίκευση (δηλαδή, η μεταφορά της αποκτηθείσας γνώσης/δεξιότητας μέσω των συστημάτων εικονικής πραγματικότητας προς τις πραγματικές καταστάσεις της καθημερινής ζωής) δεν είναι τόσο ισχυρή (Bekele et al 2013; Saiano et al 2015).

Ρομπότ

Τα ρομποτικά συστήματα παρέχουν ένα απλοποιημένο, ασφαλή, προβλέψιμο και αξιόπιστο περιβάλλον που μπορεί να καταστήσουν ικανά τα αυτιστικά παιδιά στο να εμπλακούν σε απλές δραστηριότητες αλληλοεπίδρασης, όπως είναι η μίμηση και η αντίληψη του να «στέκομαι και να περιμένω τη σειρά μου».

Τα ρομπότ μπορεί να έχουν απλά ανθρώπινα χαρακτηριστικά, ευχάριστη εμφάνιση και σχετικά προβλέψιμη συμπεριφορά.

Επιπλέον, πρόκειται για τρισδιάστατες φυσικές οντότητες και αυτό αποτελεί αναμφισβήτητη υπεροχή τους έναντι μιας εικόνας υπολογιστή ή ενός εικονικής πραγματικότητας χαρακτήρα. Για μερικά παιδιά, οι απλές κινήσεις ενός ρομπότ αλλά και οι εκφράσεις του προσώπου ενθαρρύνουν την ανάπτυξη της βασικής ικανότητας της μίμησης και της ικανότητας να «περιμένω τη σειρά μου», ενώ για τα αυτιστικά παιδιά με βαρύτερη διαταραχή το ρομπότ ενθαρρύνει την εξερεύνηση μέσω του παιχνιδιού της αφής. Αυτή η ιδιότητα από μόνη της ενισχύει τη δεξιότητα επικοινωνίας και μοιράσματος με άλλους ανθρώπους. Έτσι, η επαφή ενός αυτιστικού ατόμου με το ρομπότ είναι μία αλληλοεπίδραση με πολλά πρόσωπα, όπου, ωστόσο, η πολυπλοκότητα είναι δυνατόν να ελέγχεται και να προσαρμόζεται στις ανάγκες του ενδιαφερόμενου ατόμου και βαθμιαία να αυξάνεται.

Καθώς το αυτιστικό άτομο αγγίζει και κοιτάζει το ρομπότ, αυτή η συμπεριφορά αφής και βλεμματικής επαφής έχει βρεθεί ότι μπορεί να γενικευτεί από το ρομπότ προς τους παρευρισκόμενους ενήλικες. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, το ρομπότ είναι δυνατόν να αποτελέσει τον «κοινωνικό μεσολαβητή» στην αλληλεπίδραση του αυτιστικού παιδιού με ένα άλλο παιδί (Robins et al 2009).

Συνολικά, η αλληλεπίδραση των αυτιστικών παιδιών με τα παιδιά μπορεί να έχει εξαιρετικά θετικό πρόσημο, γιατί τα ρομπότ υπερνικούν τα ποικίλα εμπόδια που ορθώνονται κατά την πρόσωπο με πρόσωπο αλληλεπίδραση με τον άλλο άνθρωπο, τα ρομπότ μπορούν να προσαρμόζονται στις ανάγκες του κάθε παιδιού και μπορούν να χρησιμοποιούνται με πανομοιότυπο τρόπο, όσες φορές χρειάζεται (Huijnen et al 2017). Το ρομπότ παράγει λιγότερο πολύπλοκη αλληλεπίδραση συμπεριφοράς (συγκριτικά με την ανθρώπινη συμπεριφορά), μπορεί να απομονώνει διάφορες ιδιότητες αλληλεπίδρασης και να τις παρουσιάζει μεμονωμένα προς εκπαίδευση και επιπλέον να προσαρμόζει το επίπεδο της πολυπλοκότητας της συμπεριφοράς του ανάλογα με τις ανάγκες του εκπαιδευόμενου (Gillesen et al 2011; Werry et al 2011; Dautenhahn & Billard 2002; Scasselati 2007; Diehl et al 2012; Dautenhahn & Werry 2004).

Με βάση τα παραπάνω, είναι φανερό ότι οι αρχές της εξατομίκευσης, της πολυπλοκότητας, της κλιμάκωσης, της ελεγχόμενης μεταβλητότητας, της εξοικείωσης

και της επαναληψιμότητας εκπληρώνονται με τη χρήση των ρομπότ στον αυτισμό. Επίσης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αρχή της γενίκευσης εκπληρώνεται, τουλάχιστον μερικώς. Ειδικότερα, δεν είναι ξεκάθαρο αν τα οφέλη που προκύπτουν από την επιτυχημένη αλληλοεπίδραση του αυτιστικού ατόμου με το ρομπότ μπορεί να τα παρατηρήσει κανείς και εκτός του κλινικού/πειραματικού πλαισίου (Pennisi et al 2016) (πρβ. «αρχή γενίκευσης»). Τέλος, αν και τα ρομπότ συνιστούν ένα αποτελεσματικό εργαλείο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η συνεργασία με τους ανθρώπους είναι πάντοτε απαραίτητη στη θεραπεία (πρβ. «αρχή: ανθρώπινος παράγοντας») (Cruz et al 2017; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015; Vanderborght et al 2012).

Προκύπτει πως οι αρχές που είναι πιο δύσκολο να εκπληρωθούν κατά τη σχεδίαση για τα αυτιστικά άτομα είναι η αρχή της γενίκευσης και η αρχή του αυτοελέγχου, καθώς αυτές συνδέονται με τα πλέον πυρηνικά χαρακτηριστικά της αυτιστικής διαταραχής. Πιθανώς αυτό να αποτελεί και την πρόκληση για τους σχεδιαστές στο επιστημονικό πεδίο του αυτισμού σήμερα.

Γενικά, ωστόσο, μπορεί να ειπωθεί πως όσο περισσότερες από τις παραπάνω αρχές ένα σχεδιαστικό εργαλείο εκπληρώνει, τόσο περισσότερο αποτελεσματικό είναι ως προς την επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών ατόμων.

ΚΕΦ. 10 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικό συμπέρασμα

Ο αυτισμός αποτελεί διαταραχή με ολοένα αυξανόμενη επίπτωση τις τελευταίες δεκαετίες. Πρόκειται για διαταραχή εξαιρετικά ετερογενή και πολύπλοκη, γεγονός που καθιστά τη συστημική σκέψη απαραίτητο εργαλείο για τη βαθύτερη κατανόησή της.

Συγκεκριμένη και αποτελεσματική θεραπεία για την αυτιστική διαταραχή δεν υπάρχει. Τα εντατικά, έγκαιρης έναρξης συμπεριφορικά προγράμματα φαίνεται ότι συμβάλλουν στην απόκτηση γνωστικών και κοινωνικών δεξιοτήτων από τα αυτιστικά άτομα. Η χρήση τεχνολογικών εφαρμογών, εργαλείων και συστημάτων (assistive technology) αποδίδουν και δύνανται να βελτιστοποιήσουν το αποτέλεσμα που προκύπτει από την εφαρμογή των συμπεριφορικών προγραμμάτων.

Η σχεδίαση, από την άλλη, αποτελεί διαδικασία κυβερνητική και κατά συνέπεια η εφαρμογή συστημικής σκέψης σε αυτήν (συστημική σχεδίαση) δύναται να συμβάλλει ώστε να προκύψουν εργαλεία αποτελεσματικά που θα εξασφαλίζουν όσο το δυνατό μεγαλύτερη λειτουργική αυτονομία στα άτομα που τα χρησιμοποιούν.

Έως τώρα δεν έχουν διατυπωθεί συγκεκριμένες αρχές που είναι θεμιτό να διέπουν τη σχεδίαση εργαλείων για τον αυτισμό. Σκέψεις, προτάσεις και απόψεις εκφράζονται αρκετές σε αυτό το νέο ερευνητικό πεδίο, ωστόσο δομημένο θεωρητικό υπόβαθρο στη σχεδίαση στον αυτισμό δεν έχει διατυπωθεί.

Με εργαλεία τη συστημική σκέψη, αφενός και αφετέρου τις αρχές καθολικής σχεδίασης, όπως αυτές έχουν διατυπωθεί και εφαρμοστεί στην εκπαίδευση και τη μάθηση, αλλά και συγκεκριμένες θεωρίες από τα επιστημονικά πεδία της νευροψυχολογίας, της γνωστικής ψυχολογίας και της εκπαιδευτικής/παιδαγωγικής ψυχολογίας, στην παρούσα μελέτη διατυπώθηκαν συγκεκριμένες αρχές που είναι θεμιτό να λαμβάνει υπόψη της η διεπιστημονική ομάδα σχεδίασης εργαλείων για τα αυτιστικά άτομα, με τελικό στόχο την επίτευξη της λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών.

Η συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής οδήγησε στην ανάδυση 5 εννοιών που «διατρέχουν» τη νόσο σε όλο της το φάσμα, από την πιθανή αιτιοπαθογένεια, τη φαινοτυπική έκφραση έως την έκβασή της. Οι έννοιες αυτές είναι η ετερογένεια (η νόσος είναι ετερογενής και είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη ο παράγοντας ο εξατομίκευση όταν πρόκειται να προκύψει οποιαδήποτε σχεδίαση για αυτήν), η πολυπλοκότητα (το αυτιστικό άτομο έχει απωλέσει την πολυπλοκότητά του ως οργανισμός, για τούτο η σχεδιαστική προσέγγιση πρέπει να είναι σταδιακή, με σκοπό την εκμάθηση της έννοιας της μη προβλεψιμότητας που διέπει τον πραγματικό κόσμο), η συνδεσιμότητα (το αυτιστικό άτομο παρουσιάζεται αποσυνδεδεμένο από τον κοινωνικό περίγυρο αλλά και από τον ίδιο του τον εαυτό), η αφθονία (το αυτιστικό άτομο νιώθει να κατακλύζεται από πληθώρα ερεθισμάτων στον πραγματικό κόσμο, ώστε επιχειρεί την απομόνωση με σκοπό να διαχειριστεί την κατάσταση) και η αυτοαναφορά (το αυτιστικό άτομο παρουσιάζει μειωμένη ή διαταραγμένη αυτοαναφορά, με αποτέλεσμα οι στερεοτυπίες, οι αυτοτραυματισμοί και ενίοτε το

αυξημένο κατώφλι για τον ουδό του πόνου να αποτελούν τις προσπάθειές του για αυτοενεργοποίηση).

Επιλέχθηκαν προς μελέτη 10 θεωρίες νευροψυχολογίας και γνωστικής ψυχολογίας σχετικές με τον αυτισμό που βοηθούν στην πληρέστερη κατανόηση της διαταραχής και συμβάλλουν στην αυξημένη ενσυναίσθηση προς τους αυτιστικούς. Αυτές περιλαμβάνουν τη θεωρία του νου, τη θεωρία εκτελεστικής δυσλειτουργίας, τη θεωρία της αδύναμης κεντρικής συνοχής, τη θεωρία Gestalt, τη θεωρία αισθητηριακής ολοκλήρωσης, τη θεωρία του «εντατικοποιημένου κόσμου», τον μονοτροπισμό και την εκλεκτικότητα του ερεθίσματος, τη θεωρία της κοινωνικής μάθησης και τη θεωρία της πολλαπλής νοημοσύνης.

Τα παραπάνω γνωστικά αντικείμενα αποτέλεσαν το υλικό «άρδευσης» για τη διατύπωση των 9 αρχών που είναι θεμιτό να διέπουν τη σχεδίαση εργαλείων στον αυτισμό και συνοψίζονται ως κάτωθι:

Αρχή της εξατομίκευσης: το εργαλείο πρέπει να είναι δυναμικό, ώστε να αντισταθμίζει τα μεταβαλλόμενα πρότυπα ανάπτυξης και τις αντιφατικές απαντήσεις των αυτιστικών ατόμων.

Αρχή της πολυπλοκότητας ή μη προβλεψιμότητας: καθώς στον αυτισμό ο ανθρώπινος οργανισμός έχει απωλέσει την πολυπλοκότητά του, το εργαλείο πρέπει να στοχεύει στην επαναφορά της πολυπλοκότητας του ατόμου κατά την αλληλεπίδρασή του με το περιβάλλον του, όπως και στην εκμάθηση της έννοιας της αποδοχής του μη προβλέψιμου που διέπει τον πραγματικό κόσμο.

Αρχή της κλιμάκωσης ή διαβάθμισης: η πολυπλοκότητα που θα προσφέρεται προς εκμάθηση από το εργαλείο πρέπει να κλιμακώνεται, δηλαδή να εμπλουτίζεται βαθμιαία, ώστε να μπορέσει να γίνει αποδεκτή από το αυτιστικό άτομο και έτσι το τελευταίο να εκπαιδευτεί. Η εικόνα του κόσμου, όταν χρησιμοποιούμε ένα εργαλείο στο αυτιστικό άτομο, θα πρέπει αρχικά να είναι αφαιρετική και βαθμιαία να γίνεται πιο πολύπλοκη (σε βαθμό ανάλογο με τη δεκτικότητα του κάθε ατόμου) έως ότου φτάσει την πολυπλοκότητα των ρεαλιστικών καταστάσεων, γιατί είναι η έλλειψη ευελιξίας και φαντασίας, η άκαμπτη συμπεριφορά αλλά και το αυξημένο άγχος που παρουσιάζει ο αυτιστικός στις νέες προκλήσεις.

Αρχή της ελεγχόμενης μεταβλητότητας ή ευελιξίας: θα πρέπει το εργαλείο να δίνει τη δυνατότητα ώστε η πολυπλοκότητα της κατάστασης προς εκμάθηση/διαχείριση να μπορεί είτε να αυξάνεται (αν η εκμάθηση της διαδικασίας προχωρά, ώστε να προχωρά στην επόμενη φάση ή αν το παιδί αποσπάται και δείχνει να βαριέται, ώστε να διατηρείται το επίπεδο προσοχής) ή να μειώνεται (αν δεν προχωρά). Είναι θεμιτό το εργαλείο να μπορεί να γίνεται απλό στη χρήση του έως του επιπέδου που είναι ανεκτό και ικανό να διαχειριστεί από το αυτιστικό άτομο.

Αρχή της εξοικείωσης: το αυτιστικό άτομο έχει εξαιρετική αντίσταση σε μη οικείες εμπειρίες, όπως έχει ήδη αναλυθεί. Έτσι, βασική αρχή του σχεδιασμού εργαλείων για αυτή την κατηγορία ατόμων είναι ότι τα εργαλεία πρέπει να περιλαμβάνουν οικείες για αυτά δραστηριότητες ή προγράμματα. Η εκπλήρωση της αρχής της εξοικείωσης προετοιμάζει το έδαφος για την εκπλήρωση της αρχής της

γενίκευσης, που αναφέρεται παρακάτω και έτσι ενισχύει την αποτελεσματικότητα του εργαλείου και ακολούθως τη λειτουργική αυτονομία του αυτιστικού ατόμου.

Αρχή της επαναληψιμότητας: Το εργαλείο πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα της επανάληψης, καθώς τα αυτιστικά άτομα μαθαίνουν καλύτερα σε καλά δομημένα περιβάλλοντα μέσω πρακτικών που επαναλαμβάνονται με στερεότυπο τελετουργικά τρόπο. Η αρχή εκμεταλλεύεται προς το θετικό την ιδιότητα των αυτιστικών να στερεοτυπούν και εκπορεύεται από την έννοια της μειωμένης πολυπλοκότητας στην αυτιστική διαταραχή. Εξάλλου, η επανάληψη βοηθά στο να κωδικοποιηθεί σε νοήμονα εσωτερικά σύμβολα η γνώση που αποκτήθηκε και στη συνέχεια να αποθηκευτεί στη μνήμη.

Αρχής της γενίκευσης: Γενίκευση είναι ο τρόπος ανάπτυξης της γνώσης δια της νοητικής μετάβασης από το μερικό στο γενικό. Αυτή η ικανότητα συνδέεται ισχυρά με την ικανότητα ανεύρεσης ομοιοτήτων στις διαφορετικές καταστάσεις, μια ικανότητα που συνδέεται ισχυρά με την αφαίρεση, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί την προϋπόθεση της προσαρμοστικότητας σε νέες συνθήκες, ιδιότητα εγγενής στα περισσότερα άτομα με φυσιολογική ανάπτυξη. Όταν ένα άτομο αναγνωρίσει ομοιότητες στις συνθήκες της παρούσας κατάστασης με έννοιες τις οποίες έχει ήδη μάθει, τροποποιεί τη συμπεριφορά του προς την κατεύθυνση εκείνη που προσομοιάζει περισσότερο με εκείνο που γνωρίζει και προσαρμόζεται στις τρέχουσες συνθήκες το περισσότερο δυνατό. Άρα, το εργαλείο θα πρέπει τελικά να καθιστά το αυτιστικό άτομο ικανό να μεταφέρει τη δεξιότητα που απέκτησε κατά την αλληλεπίδρασή του με αυτό (το εργαλείο) στον πραγματικό κόσμο, δηλαδή, πέραν του χρόνου και του τόπου που έλαβε χώρα η εκπαίδευση/θεραπεία. Η ικανοποίηση της αρχής της γενίκευσης είναι κριτήριο της αποτελεσματικότητας του εργαλείου στην προκειμένη περίπτωση.

Αρχή του αυτοελέγχου: Θα ήταν σημαντικό το εργαλείο να δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να παρακολουθεί τον εαυτό του να εκτελεί το καθήκον στο οποίο έχει εκπαιδευτεί. Αυτό θα συμβάλλει στην ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων (των οποίων η ελλειμματικότητα στην αυτιστική διαταραχή είναι σημαντική) μέσω της μίμησης, στη βελτιστοποίηση της αυτοαναφοράς του αυτιστικού ατόμου και τελικά στη γενίκευση, δηλαδή της μεταφοράς της συμπεριφοράς/δεξιότητας που κατακτήθηκε στον πραγματικό κόσμο και περιβάλλον. Η αρχή του αυτοελέγχου προκύπτει από τη θεωρία της κοινωνικής μάθησης του Bandura και συμβάλλει στην επίτευξη της κατάστασης ροής κατά την διαδικασία εκπαίδευσης του αυτιστικού ατόμου και συνεπόμενα στην αύξηση της αποτελεσματικότητας του εργαλείου.

Ο παράγων άνθρωπος: Ο ανθρώπινος παράγοντας κατά τη χρήση εργαλείων με σκοπό την εκμάθηση δεξιοτήτων (ιδίως όταν πρόκειται για κοινωνική επικοινωνία, συναισθηματικά ερεθίσματα, μίμηση, βλεμματική επαφή) είναι απαραίτητος, ώστε το «αυτιστικό άτομο να μη γίνει περισσότερο αυτιστικό». Ο εκπαιδευτής, που με τη φωνή του ή/και τις χειρονομίες του καθοδηγεί, ενθαρρύνει ή απλά παρίσταται στα πιο προχωρημένα εκπαιδευτικά στάδια, αλλά και η παρουσία συνομηλίκων, κρίνονται απαραίτητοι σε όλη τη διαδικασία εκμάθησης του εργαλείου. Εξάλλου, ο κύριος στόχος στην εκπαίδευση ενός αυτιστικού ατόμου είναι η επίτευξη της αλληλεπίδρασης με τους ανθρώπους (και όχι απλά η εκμάθηση δεξιοτήτων). Έτσι, ο παράγων άνθρωπος

(με την έννοια του θεραπευτή ή/και των συνομηλίκων, γονέων, κ.ά) είναι πολύ σημαντικός για την επίτευξη της τριαδικής αλληλεπίδρασης.

Πολλά εργαλεία/τεχνολογικές εφαρμογές έχουν έως τώρα εφαρμοστεί στην αυτιστική διαταραχή. Αυτά συνοπτικά κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες: ειδικές εφαρμογές (εργαλεία για υπολογιστές, τάμπλετ, κινητά, κ.ά.), συστήματα εικονικής πραγματικότητας και ρομπότ.

Είναι φανερό ότι οι εφαρμογές για υπολογιστές/τάμπλετ/κινητά εκπληρώνουν τις αρχές της επαναληψιμότητας, της εξοικείωσης και της κλιμάκωσης/διαβάθμισης.

Οι αρχές της εξατομίκευσης, της πολυπλοκότητας, της κλιμάκωσης/διαβάθμισης, της ελεγχόμενης μεταβλητότητας/ευελιξίας, της εξοικείωσης και της επαναληψιμότητας εκπληρώνονται μέσω των περιβαλλόντων εικονικής πραγματικότητας. Ωστόσο, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η γενίκευση (δηλαδή, η μεταφορά της αποκτηθείσας γνώσης/δεξιότητας μέσω των συστημάτων εικονικής πραγματικότητας προς τις πραγματικές καταστάσεις της καθημερινής ζωής) δεν είναι τόσο ισχυρή.

Τέλος, οι αρχές της εξατομίκευσης, της πολυπλοκότητας, της κλιμάκωσης, της ελεγχόμενης μεταβλητότητας, της εξοικείωσης και της επαναληψιμότητας εκπληρώνονται με τη χρήση των ρομπότ στον αυτισμό. Επίσης, η αρχή της γενίκευσης εκπληρώνεται, τουλάχιστον μερικώς. Ειδικότερα, δεν είναι ξεκάθαρο αν τα οφέλη που προκύπτουν από την επιτυχημένη αλληλοεπίδραση του αυτιστικού ατόμου με το ρομπότ μπορεί να τα παρατηρήσει κανείς και εκτός του κλινικού/πειραματικού πλαισίου. Τέλος, αν και τα ρομπότ συνιστούν ένα αποτελεσματικό εργαλείο, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η συνεργασία με τους ανθρώπους είναι πάντοτε απαραίτητη στη θεραπεία (πρβ. «αρχή: ανθρώπινος παράγοντας»). Τα ρομπότ γενικά φαίνεται να εκπληρώνουν τις περισσότερες από τις διατυπωθείσες αρχές και άρα μπορεί να αποτελούν τα αποτελεσματικότερα εργαλεία για την απόκτηση δεξιοτήτων από τα αυτιστικά άτομα. Το ζητούμενο είναι να προκύψουν αρκετές σχεδιαστικές επιλογές ώστε να εφαρμόζεται το κατάλληλο ρομπότ για το κατάλληλο προς εκπαίδευση άτομο και την κατάλληλη δεξιότητα προς εκμάθηση.

Συνεισφορά & Περιορισμοί

Η σχεδίαση εργαλείων που συμβάλλουν στην απόκτηση ανεξαρτησίας και λειτουργικής αυτονομίας των αυτιστικών ατόμων είναι ένα ερευνητικό πεδίο που βρίσκεται σε αρχικό στάδιο. Ο λόγος είναι ότι η αυτιστική διαταραχή είναι μία νοσολογική οντότητα πολύπλοκη και μη πλήρως κατανοητή έως σήμερα. Η σχεδίαση, επομένως, για αυτή τη διαταραχή αφορά όχι μόνο τους σχεδιαστές, αλλά ολοκληρωμένη διεπιστημονική ομάδα (συμπεριλαμβανομένων ψυχολόγων, κλινικών ιατρών, εργοθεραπευτών, λογοθεραπευτών, φυσιοθεραπευτών, παιδαγωγών, παιγνιοθεραπευτών κ.ά.). Όλοι αυτοί οι επιστήμονες θα προσθέσουν από τη δική τους επιστημονική θεώρηση γνώσεις και έννοιες που θα συμβάλλουν στην κατανόηση και ενσυναίσθηση των αυτιστικών, η οποία στη συνέχεια θα «μεταφραστεί» σε σύλληψη σχεδιαστικών προτάσεων. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η προσθήκη

θεωρητικής γνώσης στη φαρέτρα των σχεδιαστών, που με τη βοήθεια της διεπιστημονικής θεώρησης και συμβολής που αναφέρθηκε, θα μπορούσε να συμβάλλει στο ερευνητικό πεδίο της σχεδίασης για τον αυτισμό.

Οι αρχές σχεδίασης εργαλείων για τον αυτισμό που διατυπώθηκαν σε αυτή τη μελέτη δίνουν μια νέα διάσταση στην ολιστική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής και της σχεδίασης για αυτήν.

Οι αρχές δεν μπορεί να ισχυριστεί κανείς πως είναι η οριστική απάντηση στο πρόβλημα διατύπωσης αρχών σχεδίασης για τη συγκεκριμένη ομάδα ατόμων, καθώς:

- 1) Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για τη διατύπωση των αρχών αυτών ήταν 3: πρώτον, η συστημική σκέψη και ολιστική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής, δεύτερον, οι αρχές της καθολικής σχεδίασης και η εφαρμογή τους στη μάθηση και την εκπαίδευση, και τρίτον, θεωρίες της νευροψυχολογίας, γνωστικής ψυχολογίας και παιδαγωγικής ψυχολογίας που έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί και προσπαθούν να συμβάλλουν στην κατανόηση του αυτισμού. Σαφώς υπάρχουν πολλές ακόμη θεωρίες και απόψεις που έχουν διατυπωθεί με σκοπό την κατανόηση των αυτιστικών ατόμων, και οι οποίες δεν ελήφθησαν υπόψη στην παρούσα έρευνα. Εξάλλου, η ίδια η συστημική σκέψη έχει περιορισμούς: σύμφωνα με τον Deming, «όλα τα συστήματα είναι λάθος, μερικά ωστόσο είναι χρήσιμα».
- 2) Οι αρχές αυτές δεν είναι οι μόνες που μπορούν οι σχεδιαστές να χρησιμοποιήσουν ώστε να λάβουν γνώση και κατανόηση των αυτιστικών με ενσυναίσθηση και έτσι να μπορούν να σχεδιάσουν αποτελεσματικότερα για αυτούς. Και άλλες αρχές, βασιζόμενες σε γνώση από άλλα επιστημονικά πεδία, μπορούν να προκύψουν. Επίσης, δε σημαίνει ότι σε κάθε σχεδίαση απαιτείται να εφαρμόζονται όλες οι αρχές.
- 3) Η αυτιστική διαταραχή είναι μία νοσολογική οντότητα που ελκύει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σε όλες τις πτυχές, ωστόσο δεν έχει ακόμη πλήρως κατανοηθεί και μελετηθεί. Ευνόητο είναι πως πτυχές της νόσου, ακόμη άγνωστες ως προς την αιτιολογία τους δεν έχουν ληφθεί υπόψη στην παρούσα μελέτη. Εξ' ορισμού, λοιπόν, αυτές έχουν διαφύγει της έρευνας.

Ωστόσο, η συνολική συνεισφορά της μελέτης ενισχύεται από τα εξής χαρακτηριστικά της:

- 1) Η συστημική σκέψη και ολιστικότητα, όπως και η σύνδεσή της με την καθολική σχεδίαση και τις θεωρίες για τον αυτισμό από τα επιστημονικά πεδία της γνωστικής, παιδαγωγικής ψυχολογίας και νευροψυχολογίας ήταν οι κύριοι άξονες μελέτης καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής έρευνας. Η θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής όσο και της σχεδίασης έγιναν με όρους ολιστικότητας. Η ολιστικότητα είναι σήμερα το σημαντικότερο εργαλείο για την επίλυση πολύπλοκων (wicked) προβλημάτων, όπως είναι η σχεδίαση για τα αυτιστικά άτομα.
- 2) Συντάχτηκε για πρώτη φορά εκτεταμένη ολιστική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής σε κλινικό επίπεδο. Κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του αυτισμού, φαινομενικά ασύνδετα μεταξύ τους, αλληλοσυσχετίστηκαν σε μια ενιαία συστημική θεώρηση με σκοπό την πληρέστερη κατανόηση της

αυτιστικής διαταραχής. Χωρίς βαθιά, «ενσυναισθητική» γνώση του υπό μελέτη πληθυσμού, δεν είναι δυνατόν οι σχεδιαστές να οδηγηθούν σε αποτελεσματική σχεδίαση. Μπορεί ένα ενιαίο αιτιολογικό μοντέλο να εξηγήσει την αυξημένη περίμετρο κεφαλής των αυτιστικών παιδιών με το υψηλό βιοτικό επίπεδο των οικογενειών των αυτιστικών παιδιών; Αν ναι, πώς μπορεί αυτή η γνώση να μεταφραστεί και να αποτελεί εφόδιο για τη σχεδιαστική σκέψη; Είναι δυνατόν η γνώση ότι τα αυτιστικά παιδιά πυρέσσουν σε λιγότερο βαθμό συγκριτικά με τα νευροτυπικής ανάπτυξης παιδιά να δημιουργήσει ένα ενιαίο συνεχές προς την σχεδιαστική αντίληψη για τον υπό μελέτη πληθυσμό; Μπορούν νευροφυσιολογικά, νευροαπεικονιστικά και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ακόμη ευρήματα να συμβάλλουν στη δημιουργία γνώσης χρήσιμης προς τη διεπιστημονική ομάδα σχεδίασης για τον αυτισμό; Έγινε ενδελεχής προσπάθεια να απαντηθούν τέτοια προκλητικά ερωτήματα και έγινε φανερό ότι γνώσεις από την ιατρική επιστήμη, τη συστημική σκέψη και τη νευροψυχολογία σχετικά με τον αυτισμό μπορούν να οδηγήσουν σε μία ενοποιημένη εννοιολογική προσέγγιση της αυτιστικής διαταραχής που με τη σειρά της δύναται να συμβάλει στην αρτιότερη σχεδίαση για τα αυτιστικά άτομα.

- 3) Εκτενής ανασκόπηση των θεωριών για τον αυτισμό από τα επιστημονικά πεδία της νευροψυχολογίας, της γνωστικής και εκπαιδευτικής/παιδαγωγικής ψυχολογίας πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια αυτής της έρευνας. Όλη αυτή η γνώση χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή συμπερασμάτων που βοηθούν στην πληρέστερη κατανόηση του αυτισμού και της σχεδίασης για αυτόν. Επίσης, η ίδια η άποψη των αυτιστικών, π.χ «για έναν κόσμο που κινείται τόσο γρήγορα» χρησιμοποιήθηκε ως «δομικό υλικό» για την οικοδόμηση αρχών σχεδίασης.
- 4) Διατυπώθηκαν συγκεκριμένες αρχές σχεδίασης για τον αυτισμό, βασισμένες στο γνωστικό υλικό που συλλέχθηκε με τον τρόπο που περιγράφηκε παραπάνω. Συγκεκριμένες αρχές σχεδίασης ειδικά για τον αυτισμό βασισμένες σε συγκεκριμένο θεωρητικό πλαίσιο δεν υπάρχουν. Η σημαντική συνεισφορά της παρούσας μελέτης είναι η διατύπωση τέτοιων αρχών με γνώμονα την καλύτερα κατανόηση της νοητικής λειτουργίας των αυτιστικών ατόμων, δομημένες σε συγκεκριμένο θεωρητικό υπόβαθρο που αναπτύχθηκε προηγούμενα.

ΚΕΦ. 11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση (Αγγλική)

Ackoff R. (1999). *Re-creating the corporation: A design of organizations for the 21th century*. New York: Oxford University Press.

Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparison to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 11:22.

Agache I, Akdis CA. (2016). Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int* 65:243-252.

Ahkee S, et al. (1997). Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever. *South Med J* 90(3):296-8.

Ahlzen R. (2019). Narrativity and medicine: some critical reflections. *Philos Ethics Humanit Med* 14(1):9.

Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. (2010). Fractality and a Wavelet-Chaos-Neural Network Methodology for EEG-Based Diagnosis of Autistic Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 27(5):328-333.

Aiello LC, Wheeler P. (1995). The expensive tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol* 36:199-221.

Akdis CA, Ballas ZK. (2016). Precision medicine and precision health: Building blocks to foster a revolutionary health care model. *J Allergy Clin Immunol* 137:1359-1361.

Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. (2010). Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics* 7:307-19.

Albert MR. (1999). Fever therapy for general paresis. *International J Dermatol* 38:633-637.

Alberti A, Pirrone P, Elia M et al. (1999). Sulphation deficit in “low-functioning” autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 46:420-424.

Alexander AL, Lee JE, Lazar M et al. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage* 34:61-73.

Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI et al. (2012). Effect of suboptimal breastfeeding on occurrence of autism: A case-control study. *Nutrition* 28(7-8): e27-e32.

Alizadeh AM, Mirzabeglo P. (2013). Is oxytocin a therapeutic factor for ischemic heart disease? *Peptides* 45:66-72.

Allen & Kilvington (2018). An introduction to systems thinking and tools for systems thinking (Presentation). Based on material for a Greater Wellington Regional Council, Introductory systems thinking workshop, Wellington, New Zealand. Available online <http://learningforsustainability.net/wpcontent/uploads/2018/04/Intro-systems-thinking-and-tools-for-systems-thinking-20180417.pdf>

Allman JM, Hakeem A, Erwin FM, Nimchinsky E, Hof P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 935:107-17.

Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR. (2011). The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1225:59-71.

Almojali AI, Ahmed AE, Bagha MY. (2017). Prognostic factors for epilepsy following first febrile seizure in Saudi children. *Ann Saudi Med* 37(6):449-454.

Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 31(3):137-145.

American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd Edition. Washington, DC: Author.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision (DSM-IVTR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Anagnostou E, Soorya L, Brian J, et al. (2014). Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res* 1580:188-98.

Anagnostou E, Hansen R. (2011). Medical treatment overview: traditional and novel psycho-pharmacological and complementary and alternative medications. *Curr Opin Pediatr* 23:621-27.

Ananth J, Burnstein M (1977). Cancer: less common in psychiatric patients? *Psychosomatics* 18(2):44-6.

Andari E, Duhamel JR, Zalla T, et al. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:4389-94.

Andrade C (1995). Chaos in science, medicine and psychiatry. *Psychiatry Update* 1:39-41.

Angelidou A, Francis K, Vasiadi M et al. (2010). Neurotensin is increased in serum of young children with autistic children. *J Neuroinflammation* 7:48.

Aps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron* 90(4):692-707.

Aragon JL, Nauis GG, Bai M, Torres M, Maini PK. (2008). Turbulent Luminance in Impassioned van Gogh Paintings. *J Math Imaging Vis* 30:275-283.

Aresti-Bartolome N, Garcia-Zapirain B. (2014). Technologies as support tools for persons with autistic spectrum disorder: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11(8):7767-802.

Aresti-Bartolome N, Garcia-Zapirain B. (2015). Cognitive rehabilitation system for children with autism spectrum disorder using serious games: A pilot study. *Biomed Mater Eng* 26 Suppl 1: S811-24.

Arnellos A, Spyrou T, Darzentas J (2010). Towards the naturalization of agency based on an interactivist account of autonomy. *New Ideas in Psychology* 28:296-311.

Arnold RD, Wade JP. (2015). A Definition of Systems Thinking: A Systems Approach. *Procedia Computer Science* 44:669-678.

Ashburner J, Ziviani J, Rodger S. (2008). Sensory processing and classroom emotional, behavioural, and educational outcomes in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Occupational Therapy* 62(5):564-573.

Ashby WR. (1947). Principles of the Self-Organizing Dynamic System. *The Journal of General Psychology* 37(2):125-28.

Ashby WR. (1960). *Design for a Brain. The Origin of Adaptive Behavior*. Springer Science+Business Media Dordrecht.

Ashby WR. (1962). Principles of the self-organizing system. in *Principles of Self-Organization*. Heinz von Foersterand & Zopf GW, Jr.(es.) U.S. Office of Naval Research pp. 255-78.

Ashwood P, Kwong C, Hansen R et al. (2008). Brief Report: Plasma Leptin Levels are Elevated in Autism: association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord* 2008, 38:169-175.

Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Piccioto I, Hansen R, Pessah IN, Van de Wate J. (2011). Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 232:196-199.

Askari F, Feng H, Sweeny TD, Mahoor MH. (2018). A Pilot Study on Facial Expression Recognition Ability of Autistic Children Using Ryan, A Rear-Projected Humanoid Robot. In *Proceedings of the 27th IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (RO-MAN)* pp. 790-795.

- Asperger H. (1991). 'Autistic psychopathology' in childhood. In: Frith U, ed. Autism and Asperger syndrome. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 37-92.
- Auffray C, Caulfield T, Griffin JL, Khoury MJ, Lupski Jr, Schwab M. (2016). From genomic medicine to precision medicine: highlights of 2015. *Genome Med* 8:12.
- Avino TA, Barger N, Vargas MV, Carlson EL, Amaral DG, et al. (2018). Neuron numbers increase in the human amygdala from birth to adulthood, but not to autism. *Proc Natl Acad U SA* 3;115(14):3710-3715.
- Avner BS, Fialho AM, Chakrabarty AM. (2012). Overcoming drug resistance in multi-drug resistant cancers and microorganisms: a conceptual framework. *Bioengineered* 3:262-270.
- Ayres K, Langone J. (2005). Intervention and instruction with video for students with autism: A review of the literature. *Education and Training in Developmental Disabilities* 40:183-196.
- Azuar D, Gallud G, Escalona F, Gomez-Donoso F, Cazorla M. (2019). A Story-Telling Social Robot with Emotion Recognition Capabilities for the Intellectually Challenged. In *Proceedings of the Iberian Robotics Conference* pp. 599-609.
- Baddeley A. (1992). Working memory. *Science* 255(5044):556-9.
- Bailey A, Luther P, Le Couteur A, et al. (1993). Autism and megalencephaly. *Lancet* 341:1225-1226.
- Bale TL, Baram TZ, Brown AS, et al (2010). Early Programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 68(4):314-9.
- Balint E. (1969). The possibilities of patient-centered medicine. *J Roy Coll Gen Practit* 17:269-276.
- Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. (2010). Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr* 157(2):259-64.
- Bandura A, Ross D, Ross SA. (1961). Transmission of aggression through imitation of aggressive models. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 63:575-582.
- Bandura A. (1986). *Social foundations of thought and action: A social cognitive theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- Bandura A. (1977). *Social Learning Theory*. General Learning Press, New York p.22.
- Bandura A. (1989). *Social Cognitive Theory*. *Annals of Child Development* 6:1-60.
- Barak Y, Achiron A, Mandel M, Mirecki I, Aizenberg D (2005). Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer* 104(12):2817-21.
- Barak Y, Levy T, Achiron A, Aizenberg D (2008). Breast cancer in women suffering from serious mental illness. *Schizophr Res* 102(1-3):249-53.

- Bardes CL. (2012). Defining «patient centered medicine». *N Engl J Med* 366:782-783.
- Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. (2013). Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord* 43:817-28.
- Barker P. Chaos and the way of Zen: Psychiatric nursing and the uncertainty principle (1996). *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 3:235-243.
- Barnea-Goraly N, Kohn H, Menon V et al. (2004). White matter structure in autism: Preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55:323-326.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 21:37-46.
- Baron-Cohen S, O’Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 29(5):407-418.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ). Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 31:5-17.
- Baron-Cohen S. (2009). Autism: the empathizing-systemizing (E-Z) theory. *Ann N Y Acad Sci Mar*: 1156:68-80.
- Baron-Cohen S, Belmonte MK. (2005). Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci* 28:109-26.
- Baron-Cohen S, Ashwin E, Ashwin C, Tavassoli, T, Chakrabarti B. (2009). Talent in autism: hyper-systemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:1377-83.
- Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol* 9: e 1001081.
- Baron-Cohen S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 6:248-254.
- Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. (2005). Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 310:819-823.
- Baron-Cohen S, Auyeung B, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry* 20:369-376.
- Bartke A. (2016). Healthspan and longevity can be extended by suppression of growth hormone signaling. *Mamm Genome* 27(7-8):289-99.

- Barton L. (2005). Emancipatory research and disabled people: some observations and questions. *Educational Review*, 57(3):317-327.
- Bartz J, Hollander E. (2008). Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog Brain Res* 170:451-462.
- Bate SP, Robert G. (2007). *Bringing User Experience to Health Care Improvement: The Concepts, Methods and Practices of Experience-based Design*. Oxford: Radcliffe Publishing.
- Bateson G. (2000). *Steps to an Ecology of Mind: Collected Essays in Anthropology, Psychiatry, Evolution, and Epistemology*. Chicago, Illinois: University of Chicago Press. ISBN 0-226-03905-6.
- Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D et al (2004). Developmental plasticity and the human health. *Nature* 430:419-21.
- Beard CM, Panser LA, Katusic SK. (2011). Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? *Medical Hypotheses* 77:15-17.
- Becker K. (2007). Autism, Asthma, Inflammation and the Hygiene Hypothesis. *Medical Hypothesis* 2007, 69(4):731-740.
- Becker KG. (2004). The common variants/multiple disease hypothesis of common complex genetic disorders. *Medical Hypotheses* 2004, 62(2):309-17.
- Becker K, Schultz S. (2010). Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Medical Hypotheses* 2010, 74:7-11.
- Begum M, Serna RW, Yanco HA. (2016). Are robots ready to deliver autism interventions? A comprehensive review. *Int J Soc Robot* 8:157-181.
- Bekele E, Lahiri A, Swanson J, Crittendon J, Warren Z, Sarkar N. (2013). A step towards developing adaptive robot-mediated intervention architecture (aria) for children with autism. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 21:289-299.
- Bekele E, Zheng Z, Swanson A, Crittendon J, Warren Z, Sarkar N. (2013). Understanding how adolescents with autism respond to facial expressions in virtual reality environments. *IEEE Trans Comput Graph* 19(4):711-20.
- Bellani M, Fornasari L, Chittaro L, Brambilla P. (2011). Virtual reality in autism: state of the art. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 20(3):235-8.
- Bellow SC. (2007). Autism and environmental influences: review and commentary. *Rev Environ Health* 22:139-56.
- Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 24:9228-31.

- Bennett K, Reichow, B, Wolery M. (2011). Effects of structured teaching on the behaviour of young children with disabilities. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 26(3):143-152.
- Benson H, Borysenko J, comfort A, Dossey L, Siegel B. (1985). Economics, Work, and Human Values: New Philosophies of Productivity. *The Journal of Consciousness and Change*, 7(2):198.
- Benson M. (2016). Clinical implications of omics and systems medicine: focus on predictive and individualized treatment. *J Intern Med* 279:229-240.
- Benton L, Johnson H. (2014). Structured approaches to participatory design for children: can targeting the needs of children with autism provide benefits for broader child population? *Instructional Science* 42(1):47-65.
- Berkman A, Garcia J, Munoz-Laboy M, Paiva V, Parker R. (2005). A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. *Am J Public Health* 95(7):1162-72.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12:250-275.
- Betancur C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and counting. *Brain Res* 1380:42-77.
- Bharatharaj J, Huang L, Mohan RE, Al-Jumaily A, Krageloh C. (2017). Robot-Assisted Therapy for Learning and Social Interaction of Children with Autism Spectrum Disorder. *Robotics* 6:4.
- Bilbo SD, Jones JP, Parker W. (2012). Is autism a member of a family of diseases resulting from genetic/cultural mismatches? Implications for treatment and prevention. *Autism Res Treat* 910946.
- Bilbo S, Yirmiya R, Amat J et al (2008). Bacterial infection early in life protects against stressor-induced depressive-like symptoms in adult rats. *Psychoneuroendocrinology* 33(3):261-269.
- Bilinski T, Paszkiewicz T, Zadrag-Tecza R. (2015). Energy excess is the main cause of accelerated aging of mammals. *Oncotarget* 6(15):12909-19.
- Billard A. (2003). Robota: clever toy and educational tool. *Robot Auton Syst* 42:259-269.
- Billard A, Robins B, Dautenhahn K, Nadel J. (2006). Building robota, a mini-humanoid robot for the rehabilitation of children with autism. *RESNA Assist Technol* 19:37-49.
- Billeci L, Calderoni S, Conti E, Gesi C, et al. (2016). The Broad Autism (Endo)Phenotype: Neurostructural and Neurofunctional Correlates in Parents of Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci* 10:346.

- Black RD, Weinberg LA, Brodwin MG. (2014). Universal Design for instruction and learning: A pilot study of faculty instructional methods and attitudes related to students with disabilities in higher education. *Exceptionality Education International* 24:48-64.
- Blardi P, de Lalla A, Ceccatelli L et al (2010). Variations of plasma leptin and adiponectin levels in autistic patients. *Neurosci Lett* 479(1):54-7.
- Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RWR, Pickup J. (2006). Too clean, or not too clean: The Hygiene Hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 36(4):402-425.
- Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. (2000). Varieties of repetitive behaviour in autism: Comparisons to mental retardation. *Journal of Autism and Developmental disorders* 30(3):237-243.
- Bogdashina (2008). Theory of mind and the triad of perspectives on autism and Asperger syndrome: A view from the bridge. *British Journal of Special Education*. 35(1):63-64.
- Boissel JP, Auffray C, Noble D, Hood L, Boissel FH. (2015). Bridging Systems Medicine and Patient Needs. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 4: e00026.
- Bolton P, Roobol M, Allsopp L, Pickles A. (2001). Association between idiopathic infantile macrocephaly and autism spectrum disorders. *Lancet* 358:726-727.
- Bonaiuto M, Yanhui M, Scott R, Psalti A et al. (2016). Optimal Experience and Personal Growth: Flow and the Consolidation of Place Identity. *Front Psychol* 7:1654.
- Bonten TN, Saris A, van Oostrom MJ, Snoep JD et al. (2014). Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity: A randomised cross-over trial. *Thrombosis and Haemostasis Journal* 112(6):1209-18.
- Bonten TN, Snoep JD, Assendelft WJ, Zwagniga JJ, et al. (2015). Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial. *Hypertension* 65(4):743-50.
- Borbely A, Acherman P, Trachsel L, Tobler I. (1989). Sleep initiation and initial sleep intensity: interaction of homeostatic and circadian mechanisms. *J Biol Rhythms* 4:149-160.
- Borish L (2003). Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management *J Allergy Clin Immunol* 112:1021-1031.
- Boucenna S, Narzisi A, Tilmont E, Muratori F, Pioggia G, Cohen D, Chetouani M. (2014). Interactive technologies for autistic children: A review. *Cognitive Computation* 6(4):722-740.
- Boucher J. (2012). Research review: structural language in autistic spectrum disorder-characteristics and causes. *J Child Psychol Psychiatry* 53:219-33.

Bousquet J, Jacquot W, Vignola M et al (2004). Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 113:43-49.

Boyd BA, Hume K, McBee MT, et al. (2014). Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for pre-schoolers with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 44(2):366-380.

Braiden HJ, McDaniel B, McCrudden E et al. (2012). A Practice-based Evaluation of Barnardo's Forward Steps Early Intervention Programme for Children Diagnosed with Autism. *Child Care in Practice* 18(3):227-242.

Brainstorm Consortium et al (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 360(6395).

Braunstahl GJ (2005). The unified immune system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 115:142-148.

Breus Michael (2017). Η δύναμη του πότε. Εκδόσεις Διόπτρα. The power of when 2016 Mindworks Inc.

Brock J, Brown CC, Boucher J, Rippon G. (2002). The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol* 14:209-24.

Brok W, Sterkenburg P. (2014). Self-controlled technologies to support skill attainment in persons with an autism spectrum disorder and/or an intellectual disability: a systematic literature review. *Disability and Rehabilitation Assistive Technology*. DOI: 10.3109/17483107.2014.921248.

Brown AS. (2018). Face to Face with Autism. *Mech Eng Mag Sel Artic* 140:35-39.

Brune M. (2004). Schizophrenia-an evolutionary enigma? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004, 28:41-53.

Bryan LC, Cast DL. (2000). Teaching on-task and on-schedule behaviours to high-functioning children with autism via picture activity schedules. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 30(6):553-567.

Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, et al. (2015). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 19(4):411-4.

Boucenna S, Narzisi A, Tilmont E, Muratori F, Pioggia G, Cohen D, Chetouani M. (2014). Interactive technologies for autistic children: A review. *Cognitive Computation* 6(4):722-740.

Buggey T. (2005). Video self-modeling applications with student with autism spectrum disorder in a small private school setting. *Focus on Autism and other Developmental Disabilities* 20:52-63.

- Burgstahler S. (2015). *Universal Design: Process, Principles, and Applications*. DO-IT (Disabilities, Opportunities, Internet-working, and Technology), University of Washington.
- Burkart JE, Fox RA, Rotatori AF. (1985). Obesity of mentally retarded individuals: prevalence, characteristic and intervention. *Am J Ment Defi* 90(3):303-12.
- Burnette CP, Mundy PC, Meyer JA, et al. (2005). Weak central coherence and its relations to theory of mind and anxiety in autism. *J Autism Dev Disord* 35(1):63-73.
- Burns C, Cottam H, Vanstone C, Winhall J. (2006). *Transformation Design*. RED paper 02. London: Design Council.
- Buschsbaum MS, Siegel BV, Wu JC, Hazlett E, Sicotte N, et al. (1992). Attention performance in autism and regional brain metabolic rate assessed by positron emission tomography. *J Autism Dev Disord* 22:115-25.
- Bushnell PJ. (2013). Special issue: Environmental influences and emerging mechanisms in the etiology of autism. *Neurotoxicol Teratol* 36:1-2.
- Bushwick NL. (2001). Social learning and etiology of autism. *New ideas in psychology* 19:49-75.
- Byars S, Steams S, Boomsma J. (2014). Opposite risk patterns for autism and schizophrenia are associated with normal variation in birth size: Phenotypic support for hypothesized diametric gene-dosage effects. *Proceedings of the Royal Society* 281:20140604.
- Cabibihan JJ, Javed H, Ang M, Aljunied SM. (2013). Why robots? A survey on the roles and benefits of social robots in the therapy of children with autism. *Int J Soc Robot* 5:593-563.
- Callahan K, Shukla-Mehta S, Magee S, Wie M. (2010). ABA versus TEACCH: the case for defining and validating comprehensive treatment models in autism. *J Autism Dev Disord* 40:74-88.
- Cameron D, Fernando S, Collins EC, Milling A. (2015). Presence of Life-Like Robot Expressions Influences Children's Enjoyment of Human-Robot Interactions in the Field. 4th International Symposium on New Frontiers in Human-Robot Interaction.
- Camilloni B, Baileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. (2015). Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhance vaccines in subjects aged over 60: A literature review. *Hum Vaccin Immunother* 11(3):553-63.
- Campbell DJ, Chang J, Chawarska K. (2014). Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: Prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53(10):1063-73.

Campolongo P, Trezza V, Palmery M, et al (2009). Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations. *Int Rev Neurobiol* 85:117-133.

Cao HL, Perre GV, Simut R, Pop C, et al. (2014). Enhancing My Keepon robot: A simple and low-cost solution for robot platform in Human-Robot Interaction Studies. The 23rd International Symposium on Robot and Human Interactive Communication. DOI: 10.1109/RO-MAN.2014.6926311.

Capra F (1975). *The Tao of physics USA: Flamingo.*

Carter M, Scherer S. (2013). Autism spectrum disorders in the genetics clinic: A review. *Clinical Genetics* 83(5):399-407.

Cascio C, Woynaroski T, Baranek G, Wallace MT. (2016). Toward an Interdisciplinary Approach to Understanding Sensory Function in Autism Spectrum Disorder. *Autism Res* 9(9):920-925.

Cascio C, McGlone F, Folger S, et al. (2008). Tactile perception in adults with autism: a multidimensional psychophysical study. *J Autism Dev Disord* 38(1):127-137.

Casey BJ, Gordon CT, Mannheim GB, Rumsey JM. (1993). Dysfunctional attention in autistic savants. *J Clin Experiment Neuropsychol* 15:933-46.

Cashin A, Waters C. (2006). The Undervalued Role of Over-regulation in Autism: Chaos Theory as a Metaphor and Beyond. *Journal of Child and Adolescent Psychiatry Nursing* 19(4):224-230.

Cashin A. (2004). Painting the vortex: The existential structure of the experience of parenting a child with autism. *International Forum of Psychoanalysis* 13(3):164-174.

Cashin A, Buckley T, Trollor JN, Lennox N. (2018). A scoping review of what is known of the physical health of adults with autism spectrum disorder. *J Intellect Disabil* 22(1):96-108.

CAST. (2011). *Universal Design for Learning Guidelines. Version 2.0.* Center for Applied Special Technology (CAST). Wakefield, MA: Author.

CASyM Europe (2012). *The road to Systems Medicine: European Systems Medicine road-map discussions – Coordinating Systems Medicine across Europe.* Brussels.

Cawadias AP. (1937). Neohippocratism. President's address. *Proc R Soc Med* 31:27-38.

CDER/FDA (Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration) (2012). *Public Health Service Department of Health and Human Services. Drug Use Review.*

Challet E. (2013). Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 119:105-135.

Chamberlain RS, Herman BH (1990). A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 28:773-793.

Chan AS, Cheung MC, Han YM, Sze SL, Leung WW, Man HS, To CY. (2009). Executive function deficits and neural discordance in children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Neurophysiol* 120(6):1107-15.

Chan IS, Ginsburg GS. (2011). Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 12:217-244.

Charlop MH, Milstein (1989). Teaching autistic children conversational speech using video modelling. *Journal of Applied Behavior Analysis* 22:275-285.

Charlop MH, Le L, Freeman K. (2000). A comparison of Video Modeling with in vivo Modeling for Teaching Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 30(6):537-52.

Charlop MH, Walsh ME. (1986). Increasing autistic children's spontaneous verbalizations of affection: An assessment of time delay and peer modelling procedures. *Journal of Applied Behavior Analysis* 19:307-314.

Charon R. (2001). Narrative medicine: form, function, and ethics. *Ann Intern Med* 134(1):83-7.

Charon R. (2006). *Narrative medicine: Honoring the stories of illness*. New York, NY: Oxford University Press.

Chaste P, Leboyer M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 14(3):281-92.

Chawarska K, Campbell D, Chen L, et al. (2011). Early generalized overgrowth in boys with autism. *Arch Gen Psychiatry* 68(10):1021-31.

Chen YH, Rodgers J, McConachie H. (2009). Restricted and repetitive behaviors, sensory processing and cognitive style in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 39(4):635-42.

Chen R, Clark T, Halperin S (2009). The yin and yang of paracetamol and paediatric immunizations. *Lancet* 374:1305-1306.

Cheng Y, Ye J. (2010). Exploring the social competence of students with autism spectrum conditions in a collaborative virtual learning environment – The pilot study. *Computers & Education* 54:1068-1077.

Chen YW, Lin PY, Tu KY, et al. (2015). Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: A meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:925-33.

- Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, et al. (2017). Comorbidity of allergic and autoimmune diseases among patients with ADHD: a nationwide population-based study. *J Atten Disord* 21(3):219-227.
- Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA et al. (2006). Functional connectivity in a baseline restin-state network in autism. *Neuroreport* 17:1687-1690.
- Cheroute H. (2004). Starting at the beginning: new perspectives on the biology of mucosal T cells. *Annu Rev Immunol* 22:217-246.
- Cheung C, Yu K, Fung G et al. (2010). Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS* 5(8): e12233.
- Chiang HL, Liu CJ, Hu YW, et al. (2015). Risk of cancer in children, adolescents, and young adults with autistic disorder. *J Pediatr* 166:418-23.
- Choudhury A, Li H, Greene C. (2018). Humanoid Robot: Application and Influence. *International Journal of Applied Science-Research and Review* 5(4):17.
- Chow N, Gallo L, Busse JW. (2018). Evidence-based medicine and precision medicine: complementary approaches to clinical decision making. *Precis Clin Med* 1:60-64.
- Chown SL, Gaston KJ. (2008). Macrophysiology for a changing world. *Proc Roy Soc B* 275:1469-1478.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 309:1696-703.
- Christison GW, Ivany K (2006). Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr* 27: S162-S171.
- Chrousos GP, Gold PW. (1992). The concept of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioural homeostasis. *JAMA* 267:1244-1252.
- Chuang HY, Hofree M, Ideker T. (2010). A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 26:721-44.
- Cochran DM, Fallon D, Hill M, Frazier JA. (2013). The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry* 21(5):219-47.
- Cohen AM, Hersh WR. (2004). Criticisms of evidence-based medicine. *Evid Based Cardiovasc Med* 8:197-198.
- Coleman-Wood K, Lathan C, Kaufman K. (2009). Development of an Interactive Upper Extremity Gestural Robotic Feedback System: From Bench to Reality. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 5973-5976.

Colle L, Baron-Cohen S, Hill J. (2007). Do children with autism have a theory of mind? A non-verbal test of autism vs. specific language impairment. *J Autism Dev Disord* 37:716-723.

Collia-Faherty C, Παπαγεωργίου Β, Παπαδοπούλου Ν. (1999). Αυτισμός: Ένας ύμνος στην επικοινωνία. Ελληνική Εταιρεία Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων, Αθήνα σελ. 15-65.

Collia-Faherty C. (2003). Αυτισμός: Τι σημαίνει για μένα. Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα.

Cominelli L, Mazei D, Rossi DE. (2018). SEAL: Social Emotional Artificial Intelligence Based on Damascio's Theory of Mind. *Front Robot AI* 5(6).

Cooper A. (1999). *The Inmates Are Running the Asylum: Why High-Tech Products Drive Us Crazy and How to Restore the Sanity*. SAMS, Indianapolis.

Coppa D (1993). Chaos theory suggests a new paradigm for nursing science *Journal for Advanced Nursing* 18:985-991.

Corbett B, Abdullah M. (2005). Video modelling: Why does it work for children with autism? *JEIBI* 2(1).

Corbett BA, Constantine LJ, Hendren R, Rocke D, Ozonoff S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Research* 166(2):210-222.

Corrales MA, Herbert M. (2011). Autism and environmental genomics: synergistic systems approach to autism complexity. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH, es. *Autism spectrum disorders*. New York, NY: Oxford University Press, 875-92.

Costa S, Lehmann H, Dautenhahn K, Robins B, Soares F. (2015). Using a humanoid robot to elicit body awareness and appropriate physical interaction in children with autism. *International Journal of Social Robotics* 7(2):265-278.

Costa S, Lehman H, Robins B, Dautenhahn K, Soares F. (2013). "Where is your nose?": developing body awareness skills among children with autism using a humanoid robot. *ACHI, The Sixth International Conference in Advances in Computer-Human Interactions* pp. 117-122.

Costa LG, Chang YC, Cole TB. (2017). Developmental Neurotoxicity of Traffic-Related Air Pollution: Focus on Autism. *Curr Environ Health Rep* 4(2):156-165.

Cotterill R. (1985). Fever in autistics. *Nature* 313:426.

Coulter A. (1999). Paternalism or partnership? *BMJ* 319:719.

Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 290:337-44.

Courchesne E. (2004). Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10:106-111.

- Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, et al. (2012). Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130 (Suppl 2), S69-S76.
- Craig F, Margari F, Legrottaglie AR, et al. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:1191-202.
- Crane L, Goddard L, Pring L. (2009). Sensory processing in adults with autism spectrum disorders. *Autism* 13(3):215-28.
- Crespi B, Badcock C. (2008). Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behavioral and Brain Sciences* 31:241-320.
- Crespi B, Stead P, Elliot M. (2010). Comparative genomics of autism and schizophrenia. *PNAS* 107(1):1736-1741.
- Crespi B. (2011). Autism and cancer risk. *Autism Research* 4:302-310.
- Crespi B, Matthew G. (2015). Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs. *Evolution, Medicine & Public Health* 1:216-53.
- Crespi BJ. (2016). Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biol Rev Camb Philos Soc* 91(2):390-408.
- Croonenberghs J, Spaas K, Wauters A, et al. (2008). Faulty serotonin-DHEA interactions in autism: results of the 5-hydroxytryptophan challenge test. *NeuroEndocrinol Lett* 29:385-390.
- Cruz MA, Rios Rincon AM, Rodriguez Duenas WR, Quiroga Torres DA, Bohorquez-Heredia AF. (2017). What does the literature say about using robots on children with disabilities? *Disabil Rehabil: Assist Technol* 12(5):429-440.
- Csikszentmihalyi M. (1982). Towards a psychology of optimal experience. *Annual Review of Personality and social Psychology*. Wheeler Beverly Hills CA: Sage Vol 3.
- Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, et al. (2007). Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 120(6): e 1386-92.
- Curtis A, Shim J, Gargas E, Srinivasan A, Howard AM. (2011). Dance pleo: developing a low-cost learning robotic dance therapy aid. In *Proceedings of the 10th International Conference on Interaction Design and Children, USA*, pp. 149-152.
- Dai L, Carter CS, Ying J, Bellugi U, Pournajafi-Nazarloo H, Korenberg JR. (2012). Oxytocin and vasopressin are dysregulated in Williams Syndrome, a genetic disorder affecting social behavior. *PLoS One* 7(6): e38513.
- Damabi Roya (2017). Follow the Rabbit: A Field Guide to Systemic Design. Available online <http://learningforsustainability.net>

Dambach DM, Watson LM, Gray KR et al (2002). Role of CCR2 in macrophage migration into the liver during acetaminophen-induced hepatotoxicity in the mouse. *Hepatology* 35:1093-1103.

Damn O, Malchus K, Jaecks P, Krach S, Paulus F, et al. (2013). Different gaze behaviour in human-robot interaction in Asperger's syndrome: An eye-tracking study. In *Proceedings of the IEEE RO-MAN*, pp. 368-369.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, et al. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 9:28-30.

D'Ateno P, Mangiapanello K, Taylor B. (2003). Using video modelling to teach complex play sequences to a preschooler with autism. *Journal of Positive Behavior Interventions* 5:5-11.

Dauphin M, Kinney EM, Stromer R. (2004). Using video-enhanced activity schedules and matrix training to teach sociodramatic play to a child with autism. *J Posit Behav Interv* 6:238-50.

Dautenhahn K, Billard A. (2002). Games children with autism can play with Robota, a humanoid robotic doll. In *Universal Access and Assistive Technology*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany pp. 179-190.

Dautenhahn K, Werry IP, Salter T, Boekhorst R. (2003). Towards Adaptive Autonomous Robots in Autism Therapy: Varieties of Interactions. Conference Paper, Source IEEE Xplore DOI: 10.1109/CIRA.2003.1222245.

Dautenhahn K, Werry I. (2004). Towards interactive robots in autism therapy: Background, motivation and challenges. *Pragmat Cogn* 12:1-35.

Dautenhahn K. (2007). Socially intelligent robots: dimensions of human-robot interaction. *Philos Trans R Soc Biol Sci* 362:679-704.

Dautenhahn K, Nehaniv CL, Walters ML, Robins B, Kose-Bagci H, Mirza NA, Blow M. (2009). KASPAR – a minimally expressive humanoid robot for human-robot interaction research. *Applied Bionics and Biomechanics* 6(3-4):369-397.

Dawson G, Munson J, Webb SJ, Nalty T, Abbott R, Toth K. (2007). Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biological Psychiatry* 61(4):458-464.

Dawson G, Burner K. (2011). Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review of recent findings. *Curr Opin Pediatr* 23:616-20.

Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. (2012). Early intensive behavioural intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009260.

D'Cruz AM, Ragozzino ME, Mosconi MW, et al. (2013). Reduced behavioral flexibility in autism spectrum disorders. *Neuropsychology* 27(2):152-60.

- Dearlove O, Sharpies A, O'Brien K, Dunkley C. (1995). Evidence-based medicine. Many questions cannot be answered by evidence-based medicine. *BMJ* 311:257-258.
- De Couvreur L, Goossens R. (2011). Design for (every)one: Co-creation as a bridge between universal design and rehabilitation engineering. *CoDesign* 7(2):107-121.
- Delano ME. (2007). Improving written language performance of adolescents with Asperger syndrome. *Journal of Applied Behaviour Analysis* 40(2):345-51.
- D'Elia L, Valeri G, Sonnino F, Fontan I, et al. (2014). A Longitudinal Study of the Teacch Program in Different Settings: The Potential Benefits of Low Intensity Intervention in Preschool children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 44(3):615-626.
- Deschamps PK, Been M, Matthys W. (2014). Empathy and empathy induced prosocial behavior in 6- and 7-year-olds with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 44(7):1749-58.
- Deslauriers N. (1967). The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self. *Arch Gen Psychiatry* 17(4): 510-512.
- DeStefano F, Bodenstab HM, Offit PA. (2019). Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States. *Clin Infect Dis*; published on line Feb 12. Doi: 10.1093/cid/ciz135.
- DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. (2013). Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 163(2):561-7.
- Deth R, Muratore C, Benzecry J, et al (2008). How environmental and genetic factors combine to cause autism: a redox/methylation hypothesis. *NeuroToxicology* 29:190-201.
- Devine D. (2014). Self-injurious behavior in autistic children: a neuro-developmental theory of social and environmental isolation. *Psychopharmacology* 231:979-997.
- Devlin B, Scherer SW. (2012). Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* 22:229-37.
- DeWitt TJ, Scheiner SM (2004). Phenotypic plasticity: functional and conceptual approaches. Oxford: Oxford University Press.
- Dichter GS. (2012). Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues clin Neurosci* 14:319-51.
- DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager S, Schmitz C, et al. (2006). The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder 26-6897-6906.
- Dickstein-Fischer L, Fischer G. (2014). Combining Psychological and Engineering Approaches to Utilizing Social Robots with Children with Autism. *IEEE* 792-795.

- Dickstein-Fischer LA, Pereira RH, Gandomi KY, Fathima AT, Fischer GS. (2017). Interactive tracking for robot-assisted autism therapy. In Proceedings of the Companion of the 2017 ACM/IEEE International Conference on Human-Robot Interaction, pp. 107-108.
- Dickstein-Fischer LA, Crone-Todd DE, Chapman IM, Fathima AT, Fischer GS. (2018). Socially assistive robots: Current Status and future prospects for autism interventions. *Innov Entrep Health* 5:15.
- Didehbani N, Allen T, Kandalat M, Krawczyk D, Chapman S. (2016). Virtual reality social cognition training for children with high functioning autism. *Computers in Human Behavior* 62:703-711.
- Diehl JJ, Schmitt LM, Villano M, Crowell CR. (2012). The Clinical Use of Robots for Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Critical Review. *Res Autism Spectr Disord* 6(1):249-262.
- Dinarello CA. (2011). Blocking interleukin-1 β in acute and chronic autoinflammatory diseases. *J Intern Med* 269:16-28.
- Dinstein I, Pierce K, Eyster L, Solso S, Malach R, Behrmann M, Courchesne E. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron* 23;70(6):1218-25.
- Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Loesch DZ. (2006). Growth in stature and head circumference in high-functioning autism and Asperger disorder during the first 3 years of life. *Development and Psychopathology* 18(2):381–393.
- Divinsky M. (2007). Stories for life: introduction to narrative medicine. *Can Fam Physician* 53(2):203-211.
- Doi Y, Ishihara K, Uchiyama M. (2015). Associations of chronotype with social jetlag and behavioral problems in preschool children. *Chronobiol Int* 32:1101-1108.
- Dörner D, Funke J. (2017). Complex problem solving: What it is and what it is not. *Front Psychol* 8:1153.
- Dreikers R. (1964). *Children: The challenge*. New York: Hawthorn Books (p. 53).
- Dubberly H, Pangaro P. (2015). Cybernetics and Design: Conversations for Action. *Cybernetics and Human Knowing* 22(2-3):73-82.
- Duffell E. (2001). Curative power of fever. *The Lancet* 358(13):1276.
- Duquette A, Michaud F, Mercier H. (2008). Exploring the use of a mobile robot as an imitation agent with children with low-functioning autism. *Auton Robot* 24:147-157.
- Durkin MS, Maenner MJ, Baio J, et al. (2017). Autism Spectrum Disorder among US children (2002-2010): Socioeconomic, Racial and Ethnic Disparities. *Am J Public Health* 107(11):1818-1826.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. (1991). Publication bias in clinical research. *337:867-872*.

- Edmiston E, Ashwood P, Van de Water J. (2017). Autoimmunity, Autoantibodies, and Autism Spectrum Disorder. *81(5):383-390.*
- Edwards KM, Burns VE, Allen LM, McPhee JS, Bosch JA, Carroll D. (2007). Eccentric exercise as an adjuvant to influenza vaccination in humans. *Brain Behav Immun 21(2):209-217.*
- Eide MG, Moster D, Irgens LM, et al. (2013). Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med 43(10):2057-66.*
- Eisenberg N, Miller P. (1987). The relation of empathy to prosocial and related behavior. *Motivation and Emotion 14:113-149.*
- Eisenberg N, Fabes RA, Spinrad TL. (2006). Prosocial development. In: Eisenberg N, Damon W, editors. *Handbook of child psychology. Vol. 3. Social, emotional, and personality development. 6th edition Wiley; New York pp.646-718.*
- El-Altı L, Sandman L, Munthe C (2019). Person-centered care and personalized medicine: irreconcilable opposites or potential companions? *Health Care Anal 27:45-59.*
- Elder LM, Dawson G, Toth K, Fein D, Munson J. (2008). Head circumference as an early predictor of autism symptoms in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders. 38(6):1104–1111.*
- Elisei C, de Castro AP. (2017). Insight into role of microbiota-gut-brain peptides as a target for biotechnology innovations. *Front Biosci (Elite Ed.) 9:76-88.*
- El-Radhi AS. (1998). Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Pediatr Neurol 2:91-6.*
- El-Radhi S, Patel S. (2009). The clinical course of childhood asthma in association with fever. *Clin Pediatr (Phila) 48(6):627-31.*
- Elsabaggh M, Divan G, Koh Y, et al. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research 5:160-179.*
- Emberti GL, Mazzone L, Benvenuto A, et al. (2019). Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med 8(2).*
- Epidemiology Series (2002). *Lancet 359:145-149, 341-345, 431-434, 515-519.*
- Ethlers C (1995). Chaos and complexity: Can it help us to understand mood and behavior? *Archives of General Psychiatry 52(11):960-964.*
- Eurosurveillance Editorial Team. (2015). The 2013 joint ECDC/EFSA report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks published. *Euro Surveill 20(4):43.*

Evans EM, Doctor RJ, Gage BF, et al. (2019). The association of fever and antipyretic medication with outcomes in mechanically ventilated patients: A Cohort study. *Shock* 52(2):152-159.

Evidence-Based Medicine Working Group (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268:2420-2425.

Eyers S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Perrin K, Beasley R (2010). The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 103(10):403-411.

Failla MD, Moana-Filho EJ, Essick GK, Baranek GT, Rogers BP, Cascio CJ. (2018). Initially intact neural responses to pain in autism are diminished during sustained pain. *22(6):669-683.*

Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, et al. (2009). Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res* 2:109-18.

Farmer C, Thurm A, Grant P. (2013). Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: current status of the research. *Drugs* 73:303-14.

Farmer D, Gallegati M, Hommes C, et al. (2012). A complex systems approach to constructing better models for managing financial markets and the economy. *Eur Phys J Special Topics* 21:295-324.

Fatemi SH, Snow AV, Strydom JM et al. (2005). Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 57:777-787.

Federoff HJ, Gostin LO. (2009). Evolving from reductionism to holism: is there a future for systems medicine? *JAMA* 302:994-6.

Duquette A, Michaud F, Mercier H. (2008). Exploring the use of a mobile robot as an imitation agent with children with low-functioning autism. *Auton Robot* 24:147-157.

Feil-Seifer D, Mataric MJ. (2005). Defining socially assistive robotics. In *Proceedings of the 9th International Conference on Rehabilitation Robotics, ICORR, Chicago, IL, USA*, pp.465-468.

Fein C, Barton M, Eigsti IM, et al. (2013). Optimal outcome in individuals with a history of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 54:195-205.

Feng J, Schroer R, Yan J, Song W, Yan C et al. (2006). High frequency of neurexin 1beta signal peptide structural variants in patients with autism. *Neurosci Lett* 407:10-13.

Fengfeng K, Tami I. (2013). Virtual-reality-based interaction training for children with high-functioning autism. *The Journal of Educational Research* 106(6):441-461.

Fiehn O. (2001). Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modeling to understand metabolic networks. *Comp Funct Genom* 2:155-168.

Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kahkonen S. (2005). Functional connectivity in the brain – is it an elusive concept? *Neurosci Biobehav Rev* 28:827-836.

Fioretti C, Mazzocco K, Riva S, Oliveri S, Masiero M, Pravettoni G. (2016). Research studies on patients' illness experience using the Narrative Medicine approach: a systematic review. *BMJ Open* 6(7): e011220.

Flashner BM, Russo ME, Boileau JE, Leong DW, Gallican GI. (2013). Epigenetic factors and autism spectrum disorders. *Neuromolecular Med* 15(2):339-50.

Flavell JH. (2004). Theory of mind development: Retrospect and prospect. *Merrill-Palmer Quarterly* 50(3):274-290.

Flood RL, Jackson MC (1991). Total Systems Intervention: A Practical Face to Critical Systems Thinking. *Systems Practice* 4;3: 197-213.

Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. (2013). P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med* 10:565-576.

Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. (1999). Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord* 29:113-19.

Fountain C, Winter AS, Bearman PS. (2012). Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics* 129: e1112-20.

Fowler A (2004). How to deal with influenza: Fever may be uses as treatment. *BMJ* 329(7476):1238.

Fraga D, Zannoni CIS, Rae GA et al (2009). Endogenous cannabinoids induce fever through the activation of CB1 receptors. *Br J Pharmacol* 157(8):1494-1501.

Fraga D, Machado R, Fernandes L et al (2008). Endogenous opioids: role in prostaglandin-dependent and-independent fever. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 294: R411-R420.

Franklin C, Harris M, Allen-Meares P. (2006). *The school services sourcebook. A guide for school-based professionals.* Oxford University Press.

Frazier TW, Hardan AY. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 66:935-41.

Frazier TW, Keshavan MS, Minshew NJ, Hardan AY. (2012). A two-year longitudinal MRI study of the corpus callosum in autism. *J Autism Dev Disord* 42(11):2312-22.

Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL, Hardan AY. (2014). Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53:329-340.e321-323.

- Freitag CM. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry* 2007, 12: 2-22.
- Freitas DR, Santos JB, Castro CN. (2014). Healing with malaria: a brief historical review of malariotherapy for neurosyphilis, mental disorders and other infectious diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 47(2):260-1.
- Frith U, Happe F. (1994). Autism: beyond “theory of mind”. *Cognition* 50(1-3):115-32.
- Frith U, Happe F. (1999). Theory of mind and self-consciousness: What is it like to be autistic? *Mind & Language* 14(1):1-22.
- Frith U. (2003). *Autism: Explaining the enigma*. Wiley-Blackwell 2th edition.
- Frith U. (2012). Why we need cognitive explanations of autism. *Q J Exp Psychol (Hove)* 65:2073-92.
- Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. (2016). Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci* 20; 10:174.
- Fukumoto A, Hashimoto T, Ito H, et al. (2008). Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 38(3):411–418.
- Furuta A. (2012). One Thing is Certain: Heisenberg’s Uncertainty Principle is not Dead. *Scientific American*, March 8.
- Gagne RM. (1975). *Essentials of Learning for Instruction*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Gaines S, Bourne A, Pearson M, Kleibring M. (2016). Designing for Autism Spectrum Disorders. *Foundational Theories for ASD* (pp. 11-18). New York: Routledge.
- Galdeano D, Chemori A, Krut S, Fraisse P. (2014). Task-based whole-body control of humanoid robots with ZMP regulation, real-time application to a squat-like motion. Conference paper DOI: 10.1109/SSD.2014.6808778.
- Gannon WT, Martinez JE, Anderson SJ, et al. (2013). Cancer and copy number variants in an autism diagnostic clinic. *J Dev Behav Pediatr* 34:379-81.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195:7-14.
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 128:344-55.
- Gardner H. (1983). *Frames of mind*. New York: Basic Books.
- Gardner H. (1993). *Creating minds: An anatomy of creativity seen through the lives of Freud, Einstein, Picasso, Stravinski, Eliot, Graham, and Gandi*. New York: Basic Books.
- Gardner H. (1998). A multiplicity of intelligences. *Scientific American* 9:19-23.

Gardner H. (1988). The components of MI. Retrieved March 30, 2020, from <https://www.multipleintelligencesoasis.org/a-beginners-guide-to-mi>.

Garretson HB, Fein D, Waterhouse L. (1990). Sustained attention in children with autism. *J Autism Dev Disord* 20:101-14.

Gaviria-Agudelo CL, Jordan-Villegas A, Garcia C, McCracken GH. (2017). The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:253-259.

Georgescu AL, Kuzmanovic B, Roth D, Bente G, Vogeley K. (2014). The use of virtual reality characters to assess and train non-verbal communication in high-functioning autism. *Frontiers in Human Neuroscience* 8:807.

Geschwind DH. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci* 15:409-16.

Geschwind DH, Levitt P. (2007). Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 17:103-111.

Geyer F. (2001). The march of self-reference. *Kybernetes* 31(7/8):1021-1042.

Geyer F. (2002). The march of self-reference. *Kybernetes* 31; 7/8:1021-1042.

Giannopulu I. (2011). Cognitive and emotional interactions between autistic child, mobile robot and therapist: a case report. *Front Comput Neurosci Conference IEEE ICDL-EPIROB* doi: 10.3389/conf.fncom.2011.52.00002.

Giannopulu I, Pradel G. (2012). Multimodal interactions in free game play of children with autism and a mobile toy robot. *NeuroRehabilitation* 27:305-311.

Giannopoulou I. (2012). From child-robot interaction to child-robot-therapist interaction: a case study in autism. *Applied Bionics and Biomechanics* 9:173-179.

Gillesen JCC, Barakova EI, Huskens BEBM, Feijs LMG. (2011). From training to robot behavior: Towards custom scenarios for robotics in training programs for ASD. *IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR)* 5975381:1-7.

Gilmore JH, Jarskog LF, Vadlamudi S (2003). Maternal infection regulates BDNF and NGF expression in fetal and neonatal brain and maternal-fetal unit of the rat. *J Neuroimmunol* 138:123-127.

Glanville R. (2007). Cybernetics and Design, *Kybernetes special issue* 36:9-10.

Glanville R. (2014). How design and cybernetics reflect each other. Paper submitted to *Relating Systems Thinking and Design RSD3 2014 symposium, "Relating Systems Thinking & Design 3"*. Retrieved February 23, 2020 from http://systemic-design.net/wp-content/uploads/2014/08/Ranulph_Glanviell.pdf.

Glenn SL, DeCoste DC. (1997). *The handbook of augmentative and alternative communication*. San Diego, CA: Singular.

- Glickman G. (2010). Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34:755-768.
- Glouberman, S. and Zimmerman, B. (2002). ‘Complicated and complex systems: what would successful reform of medicare look like?’. Discussion Paper 8. Ottawa: Commission on the Future of Healthcare in Canada.
- Golbin A, Umantsev A. (2006). Adaptive chaos: mild disorder may help contain major disease. *Medical Hypotheses* 66(1):182-7.
- Goldberger A. (1996). Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *The Lancet* 347(9011):1312-1314.
- Goldman AW, Burmeister Y, Cesnulevicius K, et al. (2015). Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient’s autoregulatory capacity? *Front Physiol* 6:225.
- Goldsmith TR, LeBlanc LA. (2004). Use of technology in interventions for children with autism. *J Early Intensive Behav Interv* 1:166.
- Goldstein J. (1999). Emergence as a Construct: History and Issues. *Emergence* 1(1):49-72.
- Good P. (2009). Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Alternative Medicine Review* 14(4):364-372.
- Goodman M (1997). *Systems Thinking: What, Why, When, Where, and How? The SystemsThiker, Volume 8.*
- Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al. (2013). Oxytocin enhances brain function in children. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:20953-8.
- Gorski D. (2015). «Precision Medicine»: Hope, hype or both? *Science-Based Medicine.*
- Gotham K, Pickles A, Lord C. (2012). Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics* 130: e1278-84.
- Gottesman I, Hanson D. (2005). Human Development: Biological and genetic processes. *Annual Review of Psychology* 56:263-70.
- Govindaraju DR, Annaswamy AM. (2015). Application of smart infrastructure systems approach to precision medicine. *Appl Transl Genom* 7:40-44.
- Goulart C, Valadao C, Caldeira E, Bastos T. (2019). Brain signal evaluation of children with Autism Spectrum Disorder in the interaction with a social robot. *Biotechnology Research and Innovation* 3:60-68.

Grafodatskvava D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. (2010). Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(8):794-809.

Graham S, Harris KR. (1989). Improving learning disabled students' skills at composing essays: Self-instructional strategy training. *Exceptional Children* 56:201-214.

Graham GG, Scott KF (2005). Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 12:46-55.

Gray KM, Tonge BJ, Sweeney DJ, Einfeld SL. (2008). Screening for autism in young children with developmental delay: an evaluation of the developmental behaviour checklist: early screen. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 38(6):1003-1010.

Greene CS, Tan J, Ung M, Moore JH, Cheng C. (2014). Big data bioinformatics. *J Cell Physiol* 229:1896-900.

Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group (2014). Evidence based medicine: A movement in crisis? *BMJ* 348: g3725.

Gresham FM, Beebe-Frankenberger ME, MacMillan DL. (1999). A selective review of treatments for children with autism: Description and methodological considerations. *School Psychology Review* 28:559-575.

Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovskyy A et al (2005). Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 73(2-3):333-41.

Grynszpan O, Weiss PL, Perez-Diaz F, Gal E. (2014). Innovative technology-based interventions for autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Autism* 18(4):346-361.

Guang S, Pang N, Deng X, et al. (2018). Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci* 12:470.

Guastella AJ, Einfeld SL, Gray M, et al. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67:692-694.

Guisso DR, Saadeh FS, Saab D, El Deek J, Chamseddine S, et al (2018). Association of Autism with Maternal Infections, Perinatal and Other Risk Factors: A Case-Control Study. *J Autism Dev Disord* 48(6):2010-2021.

Gupta S. (2000). Immunological treatments for autism. *J Autism Dev Disord* 30(5):475-9.

Gupta A.R, State M.W. (2007). Recent advances in the genetics of autism. 2007, *Biol Psychiat* 61:451-460.

Gutierrez T, Farthing J.N, Zvonok A.M, Makriyannis A, Hohmann AG (2007). Activation of peripheral cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses the

maintenance of inflammatory nociception: comparative analysis. *Br J Pharmacol* 150(2): 153-163.

Gutkowska J, Jankowski M, Antunes-Rodrigues J. (2014). The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Braz J Med Biol Res* 47(3):206-214.

Guyton A, Hall S. (2016). *Ιατρική Φυσιολογία*. Παρισιάνος Α.Ε. 13^η έκδοση ISBN13 9789605831752.

Hahamy A, Behrmann M, Malach R. (2015). The idiosyncratic brain: distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci* 18(2):302-9.

Hahr JY. (2013). Iatrogenic autism. *Medical Hypotheses* 81:251-252.

Haidong Kan. (2011). Climate change and human health in China. *Environ Health Perspect* 119:60-1.

Haigh C (2002). Using chaos theory: the implications for nursing *Journal of Advanced Nursing* 37(5):462-469.

Hales CN, Barker DJ (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595-601.

Hales CN, Barker DJ (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60:5-20.

Hamilton AF. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Dev Cogn Neurosci* 3:91-105.

Hanson DF (1997). Fever, temperature and the immune response. *Ann N Y Acad Sci* 813:453-64.

Happe F. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in cognitive sciences* 3(6):216-222.

Happe F, Frith U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 36:209-28.

Happe F, Ronald A. (2008). The “Fractionable Autism Triad”: A Review of Evidence from Behavioral, Genetic, Cognitive and Neural Research. *Neuropsychol Rev* 18:287-304.

Happe F, Charlton RA. (2012). Aging in autism spectrum disorders: a mini-review. *Gerontology* 58:70-78.

Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Kennedy RB, Jacobson RM, Poland GA. (2013). The genetic basis for interindividual immune response variation to measles vaccine: New understanding and new vaccine approaches. *Expert Rev Vaccines* 12:57-70.

- Harden AY, Minshew NJ, Mallikarjuhn M et al. (2001). Brain volume in autism. *J Child Neurol* 16:421-424.
- Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. (2012). A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:733-41.
- Haring T, Kennedy C, Adams M, Pitts-Conway V. (1987). Teaching generalization of purchasing skills across community settings to autistic youth using videotape modelling. *Journal of Applied Behavior Analysis* 20:89-96.
- Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF (2018). Protein-based inheritance: epigenetics beyond the chromosome. *Mol Cell* 69:195-202.
- Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K et al. (2006). Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:1529-1531.
- Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J, Boorstein H, Herbert M, Fein D (2008). Can children with autism recover? If so, How? *Neuropsychol Rev* 18:339-366.
- Heidinger BJ, Blount JD, Boner W, et al. (2012). Telomere length in early life predicts lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:1743-8.
- Hempel S, Pineda R, Smith E. (2011). Self-reference as principal indicator of complexity. *Procedia Computer Science* 6:22-27.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A. (2013). Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int* 30(1-2):68-86.
- Hermida RC, Crespe JJ, Dominguez-Sardina M, et al. (2019). Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* pii: ehz754. doi: 10.1093/eurheartj/ehz754. [Epub ahead of print].
- Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. (2018). Risk of incident chronic kidney disease is better reduced by bedtime than upon-awakening ingestion of hypertension medications. *Hypertens Res* 41(5):342-353.
- Herrera G, Jordan R, Vera L. (2006). Abstract concept and imagination teaching through virtual reality in people with autism spectrum disorders. *Technology and Disability* 18(4):173-80.
- Heylighen F. (1990). *Representation and Change. A Metarepresentational Framework for the Foundations of Physical and Cognitive Science.* Communication and Cognition Ghent, Belgium.

- Heylighen F, Joslyn C. (2001). Cybernetics and Second Order Cybernetics, in: R.A. Meyers (ed.), *Encyclopedia of Physical Science & Technology*, Vol 4 (3rd ed.) (Academic Press, New York), pp.155-170.
- Hill EL, Frith U. (2003). Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358(1430):281-9.
- Hill EL. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 8(1):26-32.
- Hilton CL, Cumpata K, Klohr C, Gaetke S, Artner A, Johnson H. et al. (2014). Effects of exergaming on executive function and motor skills in children with autism spectrum disorder: a pilot study. *Am J Occup Ther* 68:57-65.
- Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C (2007). Risk of Malignancy in Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64(12):1368-1376.
- Hmelo-Silver C, Holton DL, Kolodner JL. (2000). Designing to Learn about Complex Systems. *Journal of the Learning Sciences* 9(3):247-298.
- Hobson RP, Lee A, Hobson JA. (2009). Qualities of symbolic play among children with autism: A social-developmental perspective. *J Autism Dev Disord* 39(1):12-22.
- Hodgson R, Wildgust H, Bushe C (2010). Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *J Psychopharmacol* 11-Supplement: 51-60.
- Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A et al (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280:31405-31412.
- Hollander E. (2002). Heat Shock protein 90 antibodies in autism. *Immunology of neurodevelopmental disorders* 7: S26-S28.
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. (2007). Oxytocin increases retention in social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 61:498-450.
- Holldopler B, Wilson EO. (2009). *The Superorganism: The Beauty, Elegance and Strangeness of Insect Societies* NY W.W Norton & Company.
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387:176-87.
- Hood L. (2013). Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides Med J* 4: e0012.
- Hoogenhout M, Malcolm-Smith S. (2017). Theory of mind predicts severity level in autism. *Autism* 21(2):242-252.

Horder J, Petrinovic MM, Mendez M, Bruns A, et al. (2018). Glutamate and GABA in autism spectrum disorder-a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Translational Psychiatry* 8:106.

Hornig M, Weissenbock H, Horscroft N, Lipkin WI (1999). An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proc Natl Acad Science* 96:12102-12107.

Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. (2004). Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 45:212-29.

Howlin P, Magiati I, Charman T. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil* 114:23-41.

Howlin P, Moss P. (2012). Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 57:275-83.

Hughes C, Russell, Robbins TW. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia* 32(4):477-92.

Huijnen C, Lexis M, Jansens R, Witte L. (2016). Mapping Robots to Therapy and Educational Objectives for Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 46:2100-2114.

Huijnen C, Lexis M, Jansens R, Witte L. (2017). How to Implement Robots in Interventions for Children with Autism? A Co-creation Study Involving People with Autism, Parents and Professionals. *J Autism Dev Disord* 47:3079-3096.

Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. (2011). Advanced paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 16:1203-12.

Hume K, Odom S. (2007). Effects of an individual work system on the independent functioning of students with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37(6):1166-1180.

Humphries SE. (2017). Common variants for cardiovascular disease; clinical utility confirmed. *Circulation* 135:2102-2105.

Huskens B, Verschuur R, Gillesen J, Didden R, Barakova E. (2013). Promoting question-asking in school-aged children with autism spectrum disorders: Effectiveness of a robot intervention compared to a human-trainer intervention. *Developmental Neurorehabilitation* 16(5):345-356.

Husseini RH, Sweet C, Collie MH, Smith H (1982). Elevation of nasal viral levels by suppression of fever in ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J Infect Dis* 145:520-524.

Huttenlocher PR, Dabholkar AS. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387:167-178.

Hutton J. (2016). Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? *Front Hum Neurosci* 1; 10:25.

Ichikawa K, Takahashi Y, Ando M, et al. (2013). TEACCH-based group social skills training for children with high-functioning autism: a pilot randomized controlled trial. *BioPsychoSocial Medicine* 7(1):14-21.

Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. (2007). Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav* 51(5):597-604.

Inouye M, Abrahjam G, Nelson CP, et al (2018). Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults. *J Am Coll Cardiol* 72:1883-1893.

Ioannidis JP (2014). Clinical trials: What a waste. *BMJ* 349: g7089.

Iovannone R, Dunlap G, Huber H, Kincaid D. (2003). Effective educational practices for students with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities* 18(3):150-165.

Iseri E, Gunev E, Ceylan MF et al. (2011). Increased Serum Levels of Epidermal Growth Factor in Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 41(2):237-41.

Ismail L, Shamsuddin S, Yusof H, Hashim H, Bahari S, Jaafar A, Zahari I. (2011). Face detection technique of Humanoid Robot NAO for application in robotic assistive therapy. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Control System, Computing and Engineering* pp. 517-521.

Izzo MV, Bauer WM. (2015). Universal Design for Learning: Enhancing achievement and employment of STEM students with disabilities. *Universal Access in the Information Society*, 14(1):17-27.

Jadamba E, Shin MA. (2016). Systematic framework for drug repositioning from integrated omics and drug phenotype profiles using pathway-drug network. *Biomed Res Int* 7147039.

Jager G, Ramsey NF (2008). Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev* 1:114-123.

James SL, Slikker W 3rd, Melnyk S et al. (2005). Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. *Neurotoxicology* 2005 26:1-8.

Jameson JL, Longo DL (2015). Precision-Medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 372:2229-2234.

- Jarrold C, Boucher J, Smith P. (1993). Symbolic play in autism: A review. *J Autism Dev Disord* 23(2):281-307.
- Jarrold C, Boucher J, Smith PK. (1996). Generativity deficits in pretend play in autism. *British Journal of Developmental Psychology* 14(3):275-300.
- Johnson B, Ulberg S, Shivale S, Donaldson J, Milczarski B, Faraone SV. (2014). Fibromyalgia, autism, and opioid addiction as natural and induced disorders of the endogenous opioid hormonal system. *Discov Med* 18(99):209-20.
- Johnson MH. (2012). Executive function and developmental disorders: the flip side of the coin. *Trends Cogn Sci* 16:454-57.
- Jolliffe D, Farrington D. (2004). Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis. *Aggression and Violent Behavior* 9:441-476.
- Jones KL, Van de Water J. (2019). Maternal autoantibody related autism: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 24(2):252-265.
- Jones KB, Cottle K, Bakian A, Farley M Bilder D, Coon H, McMahon WM. (2016). A description of medical conditions in adults with autism spectrum disorder: A follow-up of the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiology Study. *Autism* 20(5):551-61.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et.al. (2008). *Nature* 451:990-3.
- Joseph RM, Tager-Flusberg H. (2004). The relationship of theory of mind and executive functions to symptom type and severity in children with autism. *Dev Psychopathol* 16(1):137-155.
- Joseph L, Soorya L, Thurm A. (2015). *Autism Spectrum Disorder*. Hogrefe Publishing p.9.
- Josman N, Ben-Chaim MH, Friedrich S, et al (2008). Effectiveness of virtual reality for teaching street-crossing skills to children and adolescents with autism. *Intl J Disabil Hum Dev* 7:49-56.
- Juengst ET, Settersten RA Jr, Fishman JR, McGowan ML. (2012). After the revolution/ Ethical and social challenges in “personalized genomic medicine”. *Per Med* 9:429-439.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain* 127:1811-1821.
- Just MA, Keller TA, Malave VL, Kana RK, Varma S. (2012). Autism as a neural systems disorder: a theory of fronta-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev* 36(4):1292-1313.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA et al. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 17:951-961.

Just MA, Keller TA, Malave VL, Kana RK, Varma S. (2012). Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Nurosci Biobehav Rev* 36:1292-313.

Kabiersch A, Furukawa H, Del Ray A, Besedovsky HO (1998). Administration of interleukins 1 at birth affects dopaninergis neurons in adult mice. *Annals of the New York Academy of Sciences* pp.123-127.

Kagan-Kushnir t, Roberts SW, Snead OC. (2005). Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: Evidence-based guidance. *J Child Neurol* 20:197-206.

Kalitzkus V, Matthiessen PF. (2009). Narrative-based medicine: potential, pitfalls, and practice. *Perm J* 1391):80-86.

Kanauhi O, Andoh A, Mitsuyama K. (2013). Effects of modulation of microbiota on the gastrointestinal immune system and bowel function. *J Agric Food Chem* 61:9977-9983.

Kandalaft MR, Didehbani N, Krawczyk DC, et al. (2013). Virtual reality social cognition training for young adults with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 43(1):34-44.

Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nerv child* 2:217-50.

Kanner L, Eisenberg L. (1956). Early infantile autism 1943-1955. *American Journal of Orthopsychiatry* 26:55-65.

Kao H, Buka S, Kelsey K, et al. (2010). The correlation between rates of cancer and autism: An explanatory ecological investigation. *PLoS One* 5:2e9372.

Karamanou M, Liappas I, Antoniou Ch, et al. (2013). Julius Wagner-Jauregg (1857-1940): Introducing fever therapy in the treatment of neurosyphilis. *Psychiatriki* 24(3):208-12.

Kasari C, Lawton K. (2010). New directions in behavioural treatment of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 23:137.

Kato S, Ohshiro S, Itoh H, Kimura K. (2004). Development of a communication robot Ibot. *IEEE International Conference on Robotics and Automation, Proceedings ICRA 2004*, DOI: 10.1109/ROBOT.2004.1307230.

Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, et al. (2013). Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem* 20(3):331-44.

Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T et al. (2007). Age-related change in BDNF protein levels in human serum: Differences between autism cases and normal control. *Int J Dev Neurosci* 25:367-372.

- Kaur M, Gifford T, Marsh KL, Bhat A. (2013). Effect of robot-child interactions on bilateral coordination skills of typically developing children and a child with autism spectrum disorder: A preliminary study. *J Mot Learn Dev* 1:31-37.
- Keary CJ, Minshew NJ, Bansal R, Goradia D, Fedorov S, Keshavan MS, et al. (2009). Corpus callosum volume and neurocognition in autism. *J Autism Dev Disord* 39:834-41.
- Keller TA, Kana RK, Just MA et al. (2007). A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007 18:23-27.
- Kelley E, Paul J, Fein D, Naigles LR. (2006). Residual language deficits in optimal outcome children with a history of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 36:807-828.
- Keown CL, Shih P, Nair A, Peterson N, Mulvey ME, Muller RA. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep* 5(3):567-572.
- Kern JK. (2003). Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev* 25(6):377-382.
- Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Haley BE, Geier MR. (2016). The relationship between mercury and autism: A comprehensive review and discussion. *J Trace Elem Med Biol* 37:8-24.
- Kilroy E, Aziz-Zadeh L, Cermak S. (2019). Ayres Theories of Autism and Sensory Integration Revisited: What Contemporary Neuroscience Has to Say. *Brain Sci* 9(3):68.
- Kim ES, Berkovits LD, Bernier EP, Leyzberg D, Shic F, Paul R, Scassellati B. (2013). Social robots as embedded reinforcers of social behaviour in children with autism. *J Autism Dev Disord* 43:1038-1049.
- Kim ES, Paul R, Shic F, Scassellati B. (2012). Bridging the research gap: Making HRI useful to individuals with autism. *J Hum-Robot Interact* 1:26-54.
- Kim JY, Son MJ, Son CY, et al (2019). Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 6(7):590-600.
- King BH, Bostic JQ. (2006). An update on pharmacologic treatment for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:161-175.
- King B, Lord C. (2011). Is Schizophrenia on the Autism Spectrum? *Brain Research* 1380:34-41.
- King JB, Prigge MBD, King CK, Morgan J, Dean DC 3rd, et al. (2018). Evaluation of Differences in Temporal Synchrony Between Brain Regions in Individuals With Autism and Typical Development. *JAMA Netw Open* 1(7): e 184777.

- Kinney-Forshee BA, Kinney NE, Steger RW, et al. (2004). Could a deficiency in growth hormone signaling be beneficial to the aging brain? *Physiol Behav* 80(5):589-94.
- Kirsch P. (2015). Oxytocin in the socioemotional brain: Implications for psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 17:463-476.
- Klei L, Sanders SJ, Murtha MT, et al (2012). Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Mol Autism* 3:9.
- Kluger M. (1979). Phylogeny of fever. *Federation Proceedings* 38(1):30-34.
- Klugman KP, Black S. (2018). Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:12896-12901.
- Kluytmans JA, Overdeest IT. (2013). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* 56:478-87.
- Ko C, Kim N, Kim E, Song DH, Cheon KA. (2016). The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct* 12:20.
- Kohane IS, McMurry A, Weber G, et al. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One* 7: e33224.
- Kohut ML, Arntson BA, Lee W, Rozeboom K, et al. (2004). Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine* 22(17-18):2298-306. Erratum in *Vaccine* 25;23(2):278.
- Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 67:407-14.
- Komada Y, Breugelmans R, Drake CL, et al. (2016). Social jetlag affects subjective daytime sleepiness in school-aged children and adolescents: A study using the Japanese version of the Pediatric Day-time Sleepiness Scale (PDSS-J). *Chronobiol Int* 33:1311-1319.
- Kozima H, Nakagawa C, Yasuda Y. (2007). Children-robot interaction: A pilot study in autism therapy. *Progress in Brain Research* 164:385-400.
- Kozima H, Michalowski MP, Nakagawa C. (2008). Keepon. *International Journal of Social Robotics* 1:3-18.
- Kong A, Frigge ML, Masson G, et al (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488:471-75.
- Konstantareas MM, Homatidis S. (1987). Brief report: Ear infections in autistic and normal children. *J Autism Dev Disord* 17(4):585-94.

- Korkmaz B. (2011). Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research* 69:101R-108R.
- Koshino H, Kana RK, Keller TA et al. (2007). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex* 17:1010-1034.
- Kosidou K, Dalman C, Widman L, et al. (2016). Maternal polycystic syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry* 21(10):1441-8.
- Kotagal S, Broomall E. (2012). Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatric Neurology* 47:242-251.
- Kotchen TA, Cowley AW, Liang M (2016). Ushering hypertension into a new era of precision medicine. *JAMA* 315:343-344.
- Kotsopoulos S. (2015). Early diagnosis of autism: Phenotype-endophenotype. *Psychiatriki* 25(4):273-81.
- Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *Journal of Sleep Research* 17:197-206.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 129(5): e 1121-8.
- Kral TV, Eriksen WT, Souders MC, Pinto-Martin JA. (2013). Eating behaviors, diet quality and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders: a brief review. *J Pediatr Nurs* 28(6):548-56.
- Kramer AS. (1993). Ανοιχτή επιστολή προς ένα χειρουργό: A Prescription for Healing Δημοσίευση στο Newsweek (7 Ιουνίου 1993).
- Krishnaswami S, McPheeters ML, Veenstra-Vanderweele J. (2011). A systematic review of secretin for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 127: e1322-25.
- Krumholz HM, Peterson ED. (2014). Open access to clinical trials data. *JAMA* 313:1002-1003.
- Kumar R, Chistian S. (2009). Genetics of autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9:188-97.
- Kumazaki H, Warren Z, Muramatsu T, Yoshikawa Y, Matsumoto Y, et al. (2017). A pilot study for robot appearance preferences among high-functioning individuals with autism spectrum disorder: Implications for therapeutic use. *PLoS One* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186581>.

- Kunihira Y, Senju A, Dairoku H, Wakabayashi A, Hasegawa T. (2006). 'Autistic' traits in non-autistic Japanese populations: relationships with personality traits and cognitive ability. *J Autism Dev Disord* 36(4):553-66.
- Kurtz CF, Snowden DJ. (2003). The new dynamics of strategy: Sense-making in a complex and complicated world. *IBM Systems Journal* 42(3):462-483.
- Laherman E, Rad A. (2019). An Adaptive Augmented Vision-Based Ellipsoidal SLAM for Indoor Environments. *Sensors* 19:2795.
- Lahiri U, Warren Z, Sarkar N. (2011). Design of a Gaze-Sensitive Virtual Social Interactive System for Children with Autism. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 19(4):10.1109/TNSRE.2011.2153874.
- Lahiri DK, Sokol DK, Erickson C, Ray B, Ho C Maloney B. (2013). Autism as early-neurodevelopmental disorder: evidence for an sAPP α -mediated anabolic pathway. *Frontier in Cellular Neuroscience* 7: Article 94.
- Lai MC, Lombardo MV, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. (2013). Subgrouping the autism "spectrum": reflections on DMS-5. *PLoS Biol* 11: e1001544.
- Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. (2014). Autism. *Lancet* 383:896-906.
- Lainhart J, Ozonoff S, Coon H. et al. (2002). Autism, regression and the broader autism phenotype. *American Journal of Medical Genetics* 113:231-237.
- Landau W, Kleffner F. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7:523-530.
- Lane AE, Young RL, Baker AE, Angley MT. (2010). Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behaviour. *J Autism Dev Disord* 40(1):112-22.
- Lainhart J, Ozonoff S, Coon H. et al. (2002). Autism, regression and the broader autism phenotype. *Am J Med Genet* 113:231-237.
- Lambi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Lehti V, et al (2013). Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord* 43(11):2526-35.
- Larriba F, Raya C, Angulo C, jAlbo-Canals J, jDiaz M, Boldu R. (2016). Externalizing moods and psychological states in a cloud based system to enhance a pet-robot and child's interaction. *Biomed Eng Online* 15:72.
- Lathan C, Boser K, Safos C, Frenz C, Powers K. (2007). Using cosmo's learning system (CLS) with children with autism. In *Proceedings of the International Conference on Technology-Based Learning with Disabilities*, pp. 37-47.
- Lauriola M, Euka Y, Zeisel A, D'Uva G, et al. (2014). Diurnal suppression of EGFR signaling by glucocorticoids and implications for tumor progression and treatment. *Nat Commun* 5:5073.

- Lazzeri N, Mazzei D, Moussa MB, Magnetat-Thalmann N, Rossi D. (2018). The influence of dynamics and speech on understanding humanoid facial expressions. *International Journal of Advanced Robotic Systems* July-August 2018, 1-16.
- Leboyer M, Bouvard MP, Lensing P et al. (1990). Opioid excess hypothesis of autism: a double-blind study of naltrexone. *Brain Dysfunction* 3:285-298.
- Lee E, Cho J, Kim KY. (2019). The Association between Autism Spectrum Disorder and Pre- and Postnatal Antibiotic Exposure in Childhood-A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 22;16(20).
- Lee H, Hyun E. (2015). The intelligent robot contents for children with speech-language disorder. *Educational Technology and Society* 18(3):100-113.
- Lee JF, Bigler ED, Alexander AL et al. (2007). Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett* 424:127-132.
- Lee A, Hobson RP, Chiat S. (1994). I, you, me, and autism: an experimental study. *J Autism Dev Disord* 24:155-176.
- Lee H, Hyun E. (2015). The intelligent robot contents for children with speech-language disorder. *Educational Technology and Society* 18(3):100-113.
- Lee J, Takehashi H, Nagai C, Obinata G, Stefanov D. (2012). Which robot features can stimulate better responses from children with autism in robot-assisted therapy? *Int J Adv Robot Syst* 9:72.
- Leonard H, Glasson E, Nassar N, et al. (2012). Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One* 6(3): e17875.
- Levin A. (2001). The Cochrane Collaboration. *Ann Intern Med* 135:309-312.
- Levy SE, Hyman SL. (2008). Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17:803-20.
- Levy S, Mandell D, Schultz R. (2009). Autism. *Lancet* 374:1627-38.
- Lewis V, Boucher J. (1995). Generativity in the play of young people with autism. *J Autism Dev Disord* 25(2):105-121.
- Lewis M, Kim SJ. (2009). The pathophysiology of restricted repetitive behavior. *J Neurodev Disord* 1(2):114-132.
- Lewis D, Lythgoe M. (2015). Application of «Systems Vaccinology» to Evaluate Inflammation and Reactogenicity of Adjuvanted Preventative Vaccines. *Journal of Immunology Research* 909406.
- Li Z, Tang J, Li H, et al. (2014). Shorter telomere length in peripheral blood leukocytes is associated with childhood autism. *Sci Rep* 4:7073.

- Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujinmi RS. (2005). Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* 11(1):1-10.
- Libby S, Powell S, Messer D, Jordan R. (1998). Spontaneous play in children with autism: A reappraisal. *J Autism Dev Disord* 28(6):487-497.
- Li Q, Becker B, Jiang X, Zhao Z, Zhang Q, Yao S, Kendrick KM. (2019). Decreased interhemispheric functional connectivity rather than corpus callosum volume as a potential biomarker for autism spectrum disorder. *Cortex* 119:258-266.
- Lindley D. (2011). Η αρχή της αβεβαιότητας. Εκδόσεις Τραυλός ISBN13 9789606640773.
- Lipsitch M, Siberb GR. (2016). How can vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? *mBio* 7(3).
- Liu Z, Li N, Neu J. (2007). Tight junctions, leaky intestines and pediatric diseases. *Acta Paediatr* 04:386-93.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi XL, Zhang R, Spencer J et al. (2015). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16:161-8.
- Lockwood PL. (2016). The anatomy of empathy: Vicarious experience and disorders of social cognition. *Behav Brain Res* 15; 311:255-66.
- Lombardo MV, Barnes JL, Wheelwright SJ, Baron-Cohen S. (2007). Self-referential cognition and empathy in autism. *PLoS One* 12;2(9): e883.
- Lombardo MV, Baron-Cohen S. (2010). Unravelling the paradox of the autistic self. *Wiley Interdisci Rev Cogn Sci* 1:393-403.
- Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, et al. (2010). Atypical neural self-representation in autism. *Brain* 133:611-24.
- Lord C, Jones RM. (2012). Annual Research Review: Re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53(5):490-509.
- Lorenz E. (1963). Deterministic NonPeriodic Flow. *Journal of Atmospheric Sciences* 20:130-141.
- Lorenzo G, Lledo A, Pomares J, Roig R. (2016). Design and application of an immersive virtual reality system to enhance emotional skills for children with autism spectrum disorders. *Computers and Education* 98:192-205.
- Losh M, Childress D, Lam K, Piven J. (2008). Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple-and single-incidence autism families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147:424-33.
- Lovaas OI, Schreibman L, Koegel R, Rehm R. (1971). Selective responding by autistic children to multiple sensory input. *J Abnorm Psychol* 77(3):211-22.

Lovaas OI, Koegel RL, Schreibman L. (1979). Stimulus overselectivity in autism: a review of research. *Psychological Bulletin* 86:1236-54.

Lu Y, Wang YJ, Wu XQ. (2011). Curative effect among 51 autism children by treatment and education of autism and related communication handicapped children (TEACCH). *Chinese Journal of School Health* 8:22.

Lu Y, Cheng Y, Yan M, Nardini C. (2014). Exploring the molecular causes of hepatitis B virus vaccination response: an approach with epigenomic and transcriptomic data. *BMC Med Genomic* 7:12.

Lugnegard T, Hallerback MU, Gillberg C. (2012). Personality disorders and autism spectrum disorders: what are the connections? *Compr Psychiatry* 53:333-40.

Luisi PL. (2003). Autopoiesis: a review and a reappraisal. *Naturwissenschaften* 90:49-59.

Luo J, Wu M, Gopukumar D, Zhao Y. (2016). Big data application in biomedical research and health care: A literature review. *Biomed Inform Insights* 8:1-10.

MacDorman KF, Green RD, Ho CC, Koch CT. (2009). Too real for comfort? Uncanny responses to computer generated faces. *Comput Hum Behav* 25(3):695-710.

Mackowiak P. (1994). Fever: Blessing or curse? A Unified hypothesis. *Annals of Internal Medicine* 120(12):1037-1040.

Madonna R, Novo G, Balistreri CR. (2016). Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: a s biomarkers and targets for new treatments. *Mech Ageing Dev* 159:22-30.

Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. (2002). A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 347:1477-82.

Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. (2012). Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics* 130 (Suppl 2): S169-78.

Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, et al. (2012). Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130 (suppl 2): S125-38.

Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C et al (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 139:190-200.

Mandell D, Morales K, Marcus S, Stahmer A, Doshi J, Polsky K. (2008). Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 121: e441-e448.

Marco EJ, Hinkley LB, Hill SS, Nagarajan SS. (2011). Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. *Pediatr Res* 69(5 Pt 2):48R-54R.

Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, et al. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(11):1110-1119.

Marcus LM, Lansing M, Andrews CE, Schopler E. (1978). Improvement of teaching effectiveness in parents of autistic children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 17:625-639.

Markram H, Rinaldi T, Markram K. (2007). The intense world syndrome – an alternative hypothesis for autism. *Front Neurosci* 1(1):77-96.

Markram K, Markram H. (2010). The intense world theory – a unifying theory of the neurobiology of autism. *Front Hum Neurosci* 4:224.

Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 82:477-88.

Marshall BM, Levy SB. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin Microbiol Rev* 24:718-33.

Martinez-Cerdeno V, Camacho J, Fox E, Miller E, Ariza J, et al. (2016). Prenatal Exposure to Autism-Specific Maternal Autoantibodies Alters Proliferation of Cortical Neural Precursor Cells, Enlarges Brain, and Increases Neuronal Size in Adult Animals. *Cereb Cortex* 26(1):374-383.

Martinez-Martin E, Escalona F, Cazorla M. (2020). Socially Assistive Robots for Older Adults and People with Autism: An Overview. *Electronics* 9:367.

Martino D, Dang T, Sexton-Oates A, Prescott S, Tang ML, Dharmage S, et al. (2015). Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol* 135:1319-28. e1-12.

Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull* 33(2):183-193.

Matelski L, Van de Water J. (2016). Risk factors in autism: Thinking outside the brain. *J Autoimmun* 67:1-7. Maturana H, Varela F. (1980). *Autopoiesis: The realization of living*. Kluwer.

Maturana H, Varela F. (1980). *Autopoiesis: The realization of living*. Kluwer.

Mavadati SM, Feng H, Salvador M, Silver S, Gutierrez A, Mahoor MH. (2016). Robot-based therapeutic protocol for training children with Autism. In *Proceedings of 25th IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (RO-MAN)*, USA, pp. 855-860.

Mawson AR, Croft AM. (2019). Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health* 22;16(19).

Mazzaggio G, Shield A. (2020). The Production of Pronouns and Verb Inflections by Italian Children with ASD: A New Dataset in a Null Subject Language. *J Autism Dev Disord* 50(4):1425-1433.

McAllister AK, van de Water J. (2009). Breaking boundaries in neural-immune interactions. *Neuron* 64:9-12.

McCabe B. (2015). The learning styles of children with Autism Spectrum Disorder. Retrieved from <https://autismnow.org/blog/the-learning-styles-of-children-with-autism-spectrum-disorder/>.

McConkey R, Truesdale-Kennedy M, Crawford H, et al. (2010). Preschoolers with autism spectrum disorders: evaluating the impact of a home-based intervention to promote their communication. *Early Child Development and Care* 180(3):299-315.

McCracken JT, McGough J, Shah B, Croin P, Hong D, et al. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5):314-321.

McEwen SA, Collignon PJ. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* 6:1-26.

McGowan ML, Settersten RA Jr, Juengst ET, Fishman JR. (2014). Integrating genomics into clinical oncology: ethical and social challenges from proponents of personalized medicine. *Urol Oncol* 32(2):187-92.

McGuinness TM, Johnson K. (2013). DSM-V changes in the diagnosis of autism spectrum disorder. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 28:1-3.

McGuire AL, Fisher R, Cusenza P, Hudson K, Rothstein MA, et al. (2008). Confidentiality, privacy, and security of genetic and genomic test information in electronic health records: points to consider. *Genet Med* 10:495-9.

McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, et al. (2011). A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 127: e1312-21.

Meadows D. (2008). *Thinking in Systems: A Primer*. Chelsea Green Publishing, Vermont, pp. 145-165.

Mechling LC, Savidge EJ. (2011). Using a personal digital assistant to increase completion of novel tasks and independent transitioning by students with a autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 41:687-704.

Megremi ASF. (2013a). Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? *Medical Hypotheses* 80:391-398.

Megremi A. (2013b). Fever as a predictive factor in the autism spectrum disorders. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 5; 3:51 ISSN: 0975-0851.

Megremi A. (2013c). The role of fever in the autism spectrum disorders: A holistic approach. 27th International Congress of Pediatrics IPA Poster Presentation A-555-0010-00368.

Megremi ASF. (2014a). Autism Spectrum Disorders through the lens of complex-dynamic systems theory. *OA Autism* 2(1):10.

Megremi A. (2014b). Autism spectrum disorders and Complex Systems Theory. 6th Excellence in Pediatrics Conference 4-6 December. Abstract No PP015.

Megremi A. (2015a). Has the human organism lost its complexity in autism spectrum disorders? Some new aspects. 4th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health. March 19-22. E-poster presentation. Abstract No16.

Megremi A. (2015b). Do Autism Spectrum Disorders Represent an “Over-Supply” Phenotype? Some Implications. European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse 17-20 September. Abstract No 240.

Megremi A. (2015c). Autism: From Impaired Connectivity to Impaired Communication: An upward/downward Causality model in ASDs. 7th Excellence in Pediatrics Conference 10-12 December. Abstract No 122.

Megremi A. (2016a). Autism: A Disorder Related to the Capacity to Love. *Cogent Medicine, Pediatrics* 3: 1265203, pp.105-106.

Megremi A. (2016b). Towards a systems theory understanding of autism spectrum disorders. 28th International Congress of Pediatrics 17-22 August. Abstract No 217.

Megremi A. (2016c). Autism: a disorder related to the capacity to love. 8th Excellence in Pediatrics Conference 8-10 December. Abstract No 77.

Megremi A, Darzentas I. (2017a). Basic principles rightfully governing the design of tools in autism: a physician’s perspective. *Eur J Pediatrics* 176:1536.

Megremi A, Darzentas J. (2017b). Basic Principles rightfully governing the design of tools in autism: a physician’s perspective. European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse 12-15 October. Abstract 177.

Megremi A. (2017c). Autism as a “Narcissistic” Disorder: Social Implications. 9th Excellence in Pediatrics Conference 7-9 December. Abstract No 172.

Megremi A. (2017d). Autism as a “Narcissistic Disorder”: Social Implications. *Cogent Medicine* 4: 1408251, pp.51-52.

Megremi ASF. (2018a). An “Abundance” Phenotype Hypothesis for Autism. *Journal in Advances in Medicine and Medical Research* 26(7):1-14. Article no. JAMMR.41138.

Megremi A, Darzentas J. (2018b). The Concept of Self-Reference in Autism. *Cogent Medicine* 5: 1544190, pp.73-74.

- Megremi A, Darzentas J. (2018c). The Concept of Self-reference In Autism. 10th Excellence in Pediatrics Conference. 6-8 December. Abstract No 194.
- Megremi A, Darzentas J. (2019a). Basic principles rightfully governing the design of tools in autism: a physician's perspective. 29th International Congress of Pediatrics IPA 17-21 March.
- Megremi A. (2019b). Autism: a disorder related to the capacity to love. 29th International Congress of Pediatrics IPA 17-21 March.
- Megremi A, Darzentas J. (2019c). Neuropsychology theories that could help ASDs Caregivers and Designers to Understand the Disorder: A Review. *Cogent Medicine* 6:1694205, pp. 78.
- Megremi A, Darzentas J. (2019d). Neuropsychology theories that could help ASDs Caregivers and Designers to Understand the Disorder: A Review. 11th Excellence in Pediatrics Conference 5-7 December Abstract No 174.
- Mehler MF. (2010) Epigenetics and neuropsychiatric diseases: introduction and meeting summary. *Ann N Y Acad Sci* 1204 Suppl: E1-7.
- Melamed IR, Heffron M, Testori A, Lipe K. (2018). A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism Res* 11(3):421-433.
- Meltzer A, Van de Water J. (2017). The role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology* 42(1):284-298.
- Meltzoff AN. (1996). Understanding the intentions of others: Re-enactment of intended acts by 18-month-old children. *Annual Progress in Child Psychiatry and Child Development* pp. 67-98.
- Mendelsohn NJ, Schaefer GB. (2008). Genetic evaluation of autism. *Seminars in Pediatric Neurology* 15(1):27-31.
- Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, et al. (2019). Assessment of a personalized approach to predicting postprandial glycemic responses to food among individuals without diabetes 2: e 188102.
- Mengoni S, Irvine K, Thakur D, Barton G, Dautenhahn K, Guldborg K, Robins B, Wellsted D, Sharma S. (2017). Feasibility study of a randomized controlled trial to investigate the effectiveness of using a humanoid robot to improve the social skills of children with autism spectrum disorder (Kaspar RCT): a study protocol. *BMJ Open* 7: e017376.
- Mesibov GB, Browder DM, Kirkland C. (2002). Using individualized schedules as a component of positive behavioural support for students with developmental disabilities. *Journal of Positive Behavior Interventions* 4(2): 73-79.
- Mesibov GB, Shea B, Schopler E, Adams L, et al (2004). *The TEACCH approach to autism spectrum disorders*. New York, NY: Springer.

- Mesibov GB, Shea V, Schopler E, et al. (2005). The TEACCH approach to autism spectrum disorders. New York: Springer.
- Mesibov GB, Shea V, Schopler E. (2007). The TEACCH approach to autism spectrum disorders. New York: Springer.
- Mesibov GB, Shea V. (2010). The TEACCH program in the era of evidence-based practice. *J Autism Dev Disord* 40(5):570-9.
- Mesibov GB, Shea B, McCaskill S. (2012). Structured teaching and the TEACCH program. In D. Zager, ML. Wehmeyer & RL Simpson RL. (Eds.) *Educating students with autism spectrum disorders* (pp. 99-112). New York: Routledge.
- Metcalf NB, Monaghan P. (2003). Growth versus lifespan: Perspectives from evolutionary ecology. *Experimental Gerontology* 38:935-940.
- Metcalf N.B, Monaghan P. (2001). Compensation for a bad start: grow now, pay latter? *Trends Ecol Evol* 16:254-259.
- Meyer-Linderberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 19;12(9):524-38.
- Miller J. (1965). Living systems theory: Basic Concepts. *Behavioural Science* 10:193-237.
- Milnor J. (1985). On the Concept of Attractor. *Commun Math Phys* 99:177-195.
- Minshawi N, Hurwitz S, Fodstad J, et al. (2014). The association between self-injurious behaviors and autism spectrum disorders. *Psychology Research and Behavior Management* 7:25-136.
- Minschew NJ, Williams DL. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity and neuronal organization. *Arch Neurol* 64(7):945-50.
- Minschew NJ, Keller TA. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol* 23:124-30.
- Mintz M, LeGoff D, Scornaienchi J, et al. (2009). The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol* 24:807-15.
- Mitchell P, Parsons S, Leonard A. (2007). Using virtual environments for teaching social understanding to 6 adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 37(3):589-600.
- Miyake A, Friedman NP. (2012). The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions: Four General Conclusions. *Curr Dir Psychol Sci* 21(1):8-14.

- Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analysis. *Mol Autism* 8:13.
- Modahl C, Green L, Fein D, et al. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 43:270-277.
- Molloy C, Morrow A, Meinzen-Derr J et al. (2006). Familial Autoimmune Thyroid Disease as a Risk Factor for Regression in Children with Autism Spectrum Disorder: A CPEA Study. *J Autism Dev Disord* 36:317-324.
- Moneta GB, Csikszentmihalyi M. (1996). The effect of perceived challenges and skills on the quality of subjective experience. *J Pers* 64(2):275-310.
- Moore D, Cheng Y, McGrath P, Powell NJ. (2005). Collaborative virtual environment technology for people with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disorders* 20:231-243.
- Morris DB. (2008). Narrative medicines: challenge and resistance. *Perm J* 12(1):88-96.
- Mraz KD, green J, Dumont-Mathieu T et al. (2007). Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 22:700-713.
- Muhler R, Trentacoste SV, Rapin J. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics* 113(5): e472-86.
- Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. (2016). The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience* 3; 321:24-41.
- Murdoch JD, State MW. (2013). Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders. *Curr Opin Genet Dev* 23:310-15.
- Murdock LC, Ganz J, Crittendon J. (2013). Use of an iPad play story to increase play dialogue of pre-schoolers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 43(9):2174-89.
- Murray D, Lesser M, Sawson W. (2005). Attention, monotropism and the diagnostic criteria for autism. *Autism* 9(2):139-56.
- Myers SM, Johnson CP. (2007). American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 120:1162-82.
- Myers SM, Johnson CP and the Council on Children With Disabilities. (2007). "Management of Children With Autism Spectrum Disorders Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care" *Pediatrics* 120:1162-82.

Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, et al. (2006). Amygdala volume and nonverbal impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 63:1417-1428.

Naci H, Ioannidis JP. (2015). How good is “evidence” from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 55:169-189.

Nader N, Chrousos GP, Kino T. (2010). Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab* 21:277-286.

Nagasaki T, Yamada H, Toth A. (2000). Maze-solving by an Amoeboid Organism. *Nature* 407:470.

Nandhu M.S, Najil G, Smijin S et al (2010). Opioid system functional regulation in neurological disease management. *Journal of Neuroscience Research* 88(15):3215-3221.

Nass R, Devinsky O. (1999). Autistic regression with Rolandic spikes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12:193-7.

Nastevska C, Gerber E, Horbach M et al (1999). Impairment of TNF-alpha expression and secretion in primary rat liver cell cultures by acetaminophen treatment. *Toxicology* pp.85-92.

National Research Council: Committee on a Framework for Development a new Taxonomy of Disease (2011). *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. The National Academies Press, Washington.

NCSU-CUD (1997). *The Principles of Universal Design, Version 2.0*. Raleigh, North Carolina State University (NCSU), The Center for Universal Design (CUD).

Nebert DW. (1999). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 56:247-258.

Nelson CA, Varcin KJ, Coman NK, et al. (2015). Shortened telomeres in families with a propensity to autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54(7):588-94.

Nesse R, Williams G. (1995). *Why we get sick*. New York: Random House.

Nesse R, Williams G. (1998). Evolution and the origins of disease. *Sci Am* 279:58-65.

Neurodevelopmental Work Group (2013). *Autism spectrum disorder fact sheet*.

American Psychiatric Publishing.

<http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf>

Newport MJ, Goetghebuer T, Weiss HA et al (2004). Genetic regulation of immune responses to vaccines in early life. *Genes Immun* 5:122-9.

Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, et. Al. (2008). Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: A population-based study. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 29(2):75-81.

Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. (1999). Metabolomics: understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 29:1181-1189.

Nicolaides NC, Charmandari E, Chrousos GP, Kino T. (2014). Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann NY Acad Sci* 1318:71-80.

Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. (2015). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 22:6-19.

Nicolaides NC, Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. (2017). Stress-Related and Circadian Secretion and Target Tissue Actions of Glucocorticoids: Impact on Health. *Front Endocrinol (Lausanne)* 8:70.

Niehus R, Lord C. (2006). Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr* 27(2): S120-7.

Nolan T, Bravo L, Ceballos A, Mitha E, Gray G, Quiambao B, et al. (2014). Enhanced and persistent antibody response against homologous and heterologous strains elicited by a MF59-adjuvanted influenza vaccine in infants and young children. *Vaccine* 32(46):6146-56.

Nowak M. (2006). Five Rules for the Evolution of Cooperation. *Science* 314:1560-1563.

Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, et al. (2010). BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 25(2):237-58.

Nunez E, Matsuda S, Hirokawa M, Suzuki K. (2015). Humanoid robot assisted training for facial expressions recognition based on affective feedback. In *Proceedings of the International Conference on Social Robotics* pp. 492-501.

Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. (2007). Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 13;11(4): e305.

Nybo Andersen AM, Urhoj SK. (2017). Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertil Steril* 107(2):312-318.

Oberman L, Hubbard E, McCleery J, et al. (2005). EEG evidence for mirror dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research* 24:190-198.

Ollhoff J, Walchesk M. (2018). Making the Jump to Systems Thinking. *TheSystemsThinker*, Volume 17.

Olson MV. (2017). A behind-the-scenes- story of precision medicine. *Genomic proteomics Bioinformatics* 15:3-10.

Onore C, Careaga M, Ashwood P. (2012). The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 26:383-92.

O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One* 12(5): e0175870.

Orellana LM, Martinez-Sanchis S, Silvestre FJ. (2014). Training adults and children with autism spectrum disorder to be compliant with a clinical dental assessment using a TEACCH-based approach. *Journal of autism and developmental disorders* 44(4):776-785.

O'Roak BJ, State MW. (2008). Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 1:4-17.

Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ et al. (2007). Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 42(1):60-5.

Ossimitz G. (2000). Teaching System Dynamics and Systems Thinking in Austria and Germany. In *The 18th International Conference of the System Dynamics Society*, Bergen, Norway, pp. 1-7.

Osterholm MT. (2005). Preparing for the Next Pandemic. *The New England Journal of Medicine* 352(18):1839-1842.

Ousley O, Cermak T. (2014). Autism spectrum disorder: defining dimensions and subgroups. *Curr Dev Disord Rep* 1:20-28.

Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 32(7):1081-1105.

Ozonoff S, Strayer DL. (1997). Inhibitory function in nonretarded children with autism. *J Autism Dev Disord* 27(1):59-77.

Panerai S, Ferrante L, Caputo V. (1997). The TEACCH strategy in mentally retarded children with autism: a multidimensional assessment. Pilot study. *Treatment and Education of Autistic and Communication Handicapped children. Journal of Autism and Developmental Disorders* 27(3):345-347.

Panerai S, Ferrante L, Zingale M. (2002). Benefits of the Treatment and Education of Autistic and communication Handicapped Children (TEACCH) programme as compared with a non-specific approach. *Journal of Intellectual Disability Research* 46(4):318-327.

Pangborn JB, Baker SM (2001). *Biomedical assessment options for children with autism and related problems*. San Diego: Autism Research Institute.

- Papanagnou P, Stivarou T, Papageorgiou I, Papadopoulos GE, Pappas A. (2017). Marketed drugs used for the management of hypercholesterolemia as anticancer armament. *Onco Targets Ther* 10:4393-4411.
- Parke R, Gauvain M, Schmuckler M. (2010). *Child Development: A contemporary view point*. McGraw-Hill Ryerson pp.552-553.
- Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzkecht ZE, et al. (2017). The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *J Int Med Res* 45(2):407-438.
- Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 114:793-804.
- Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, et al. (2010). Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Development* 32(9):783-789.
- Parsons S, Mitchell P. (2002). The potential of virtual reality in social skills training for people with autistic spectrum disorders. *Journal of Intellectual Disability Research* 46(5):430-43.
- Parsons S, Mitchell P, Leonard A. (2004). The use and understanding of virtual environments by adolescents with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 34:449-466.
- Parsons S, Leonard A, Mitchell P. (2006). Virtual environments for social skills training: Comments from two adolescents with autistic spectrum disorder. *Computers & Education* 47:186-206.
- Patterson PH (2002). Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain developmental and mental illness. *Curr Opin Neurobiol* 12:115-118.
- Paval D. (2017). A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurosci* 39(5):355-360.
- Pennebaker JW. (2000). Telling stories: the health benefits of narrative. *Lit Med* 19(1):3-18.
- Penner DE (2000). Explaining Systems: Investigating Middle-School Student's Understanding of Emergent Phenomena. *Journal of Research in Science Teaching* 37; 8:784-806.
- Pennington BF, Ozonoff S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37(1):51-87.
- Pennisi P, Tonacci A, Tartarisco G, Billeci L, Ruta L, Gangemi S, Pioggia G. (2016). Autism and social robotics: A systematic review. *Autism Res* 9(2):165-83.

Peters JM, Taquet M, Vega C, et al. (2013). Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med* 11(1):54.

Peterson E, Greenland P. (2019). A new personalized, patient-centric, and cost-conscious guideline for contemporary cholesterol management. *JAMA* 321:749-750.

Pfaff DW, Rapin I, Goldman S. (2011). Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Res* 4:163-76.

Philip RC, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. (2012). A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 36:901-42.

Pierce K, Glatt S, Lptak GS, McIntyre LL. (2009). The power and promise of identifying autism early: Insights from the search for clinical and biological markers. *Annals of Clinical Psychiatry* 21:132-147.

Pigliucci M (1001). *Phenotypic plasticity: beyond nature and nurture*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Pioggia G, Ahluwlia A, Carpi F, Marchetti A, Ferro M, Rocchia W, Rossi D. (2004). FACE: facial automaton for conveying emotions. *Applied Bionics and Biomechanics* 1(2):91-100.

Pitskel NB, Bolling DZ, Hudac CM, et al. (2011). Brain mechanisms for processing direct and averted gaze in individuals with autism. *J Autism Dev Disord* 41(12):1686-1693.

Pletnikov MV, Moran TH, Carbone KM (2002). Borna Disease Virus Infection of the Neonatal Rat: Developmental Brain Injury model of autism spectrum disorders. *Frontiers in Bioscience* 1: d593-607.

Poljac E, De-Wit L, Wagemans J. (2012). Perceptual wholes can reduce the conscious accessibility of their parts. *Cognition* 123(2):308-12.

Politte LC, McDougle CJ. (2014). Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology* 231(6):1023-36.

Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG. (2011). Vaccinomics and personalized vaccinology: Is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery? *PLoS Pathogens* 7(12): e 1002344.

Polland GA, Kennedy RB, McKinney BA, Ovsyannikova IG, Lambert ND, Jacobson RM, Oberg AL. (2013). Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: individualized vaccinology in the 21st century. *Semin Immunol* 25(2):89-103.

Polland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. (2018). Personalized vaccinology: A Review. *Vaccine* 36(36):5350-5357.

Posey D, Aman M, McCracken J, Scahill L, Tierney E, et al. (2007). Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: An analysis of secondary measures. *Biological Psychiatry* 61(4):538-544.

Posteraro B, Pastorino R, Di Giannantonio P, Lanuale C, Amore R, Ricciardi W, et al. (2014). The link between genetic variation and variability in vaccine responses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 32:1661-9.

Powell TR, Murphy T, Lee SH, et al. (2017). Transcriptomic profiling of human hippocampal progenitor cells treated with antidepressants and its application in drug repositioning. *J Psychopharmacol (Oxford)* 31:338-345.

Prigogine I. (2003). Το τέλος της βεβαιότητας: χρόνος, χάος και οι νόμοι της φυσικής. Εκδόσεις Κάτοπτρο ISBN13 978960777870.

Probst P, Glen I. (2011). TEACCH-based interventions for families with children with Autism Spectrum Disorders: Outcomes of a parent group training study and a home-based child-parent training single case study. *Life Span and Disability* 14(2):111-138.

Probst P, Leppert T. (2008). Brief report: outcomes of a teacher training program for autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 38(9):1791-1796.

Probst P, Jung F, Micheel J, Glen I. (2010). Tertiary-preventive interventions for autism spectrum disorders (ASD) in children and adults: an evaluative synthesis of two TEACCH based outcome studies. *Life Span and Disability* 13(2):129-167.

Prymula R, Siegrist C, Chlibek R, Zemlickova H et al (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children; two open-label, randomized controlled trials. *Lancet* 374:1339-1350.

Quiqley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. (2007). Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD002971.

Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. (2017). Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population-based cohort study. *BMJ* 358: j2811.

Raju T (2006). Hot Brains: Manipulating Body Heat to Save the Brain. *Pediatrics* 117(2): e320-e321.

Ramachandran V, Oberman L. (2006). Broken Mirrors: A Theory of Autism. *Scientific American* 295(5):62-9.

Randhawa AK, Shey MS, Keyser A, Peixoto B, Wells RD, De Kock M, et al. (2011). Association of human TLR1 and TLR6 deficiency with altered immune responses to BCG vaccination in South African infants. *PLoS Pathog* 7: e 1002174.

Rapin I, Tuchman R. (2008). Autism, definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 55:1129-46.

Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. (2009). Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:10-18.

Rasmussen AJ, Sodemann M. (2020). Narrative medicine as a new, interdisciplinary field. *Ugeskr Laeger* 182(9).

Ravindra P, De Silva S, Tadano K, Saito A, Lambacher, SG, Higahsi M. (2009). Therapeutic-assisted robot for children with autism. In *Proceedings of the 2009 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, USA*, pp. 3561-3567.

Ray B, Long JM, Sokol D, et al. (2011). Increased secreted amyloid precursor protein- α (sAPP α) in severe autism: Proposal of a specific anabolic pathway and putative biomarker. *PLoS One* 6(6): e20405.

Redekop WK, Mladi (2013). The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. *Value Health* 16: S4-S9.

Reser J. (2006a). Evolutionary neuropathology and Down syndrome: An analysis of the etiological and phenotypical characteristics of Down syndrome suggests that it may represent an adaptive response to severe maternal deprivation. *Medical Hypotheses* 2006, 67:474-481.

Reser J. (2006b). Evolutionary neuropathology and congenital mental retardation: Environmental cues predictive of maternal deprivation influence the fetus to minimize cerebral metabolism in order to express bioenergetic thrift. *Medical Hypotheses* 67:529-544.

Reser J. (2007). Schizophrenia and phenotypic plasticity: Schizophrenia may represent a predictive, adaptive response to severe environmental adversity that allows both bioenergetic thrift and a defensive behavioral strategy. *Medical Hypotheses* 69:383-394.

Reser J, Reser W (2010). Does rheumatoid arthritis represent an adaptive, thrifty condition? *Medical Hypotheses* 74:189-194.

Richdale AL. (1999). Sleep problems in autism: prevalence, cause and intervention. *Developmental Medicine and Child Neurology* 41:60-66.

Richler J, Luyster R, Risi S, et al. (2006). Is there a 'Regressive phenotype' of autism spectrum disorder associated with measles-mumps-rubella vaccine? A CPEA study. *J Autism Dev Disord* 36:299-316.

Richmond B. (1991). Systems thinking: four questions. *Creative Learning Exchange*.

Richmond B. (1993). Systems thinking: critical thinking skills for the 1990s and beyond. *System Dynamics Review* 9(2):113-133.

Richmond B. (1994). Systems Thinking/systems dynamics: let's just get on with it. *Systems Dynamics Review* 10 (2/3):135-157.

Richmond B. (1997). The thinking in systems thinking: how can we make it easier to master? *The Systems Thinking* 8(2):1-5.

Ricks DJ, Colton MB. (2010). Trends and considerations in robot-assisted autism therapy. *Proceedings IEEE International Conference on Robotics and Automation* pp. 4354-9.

Rippon G, Brock J, Brown C, Boucher J. (2007). Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the “new psychophysiology”. *Int J Psychophysiol* 63(2):164-72.

Riquelme I, Hatem S, Montoya P. (2016). Abnormal pressure pain, touch sensitivity, proprioception, and manual dexterity in children with autism spectrum disorders. *Neural Plasticity* Article ID 1723401.

Rittel H, Webber M. (1973). Dilemmas in a General Theory Planning. *Policy Sciences* 4:155-169.

Riva S, Mantovani F, Gaggioli A. (2004). Presence and rehabilitation: toward second-generation virtual reality in neuropsychology. *J Neuroeng Rehabil* 8;1(1):9.

Rizzolatti G, Craighero L. (2004). The Mirror-Neuron System. *Ann R Neurosci* 27(1):169-92.

Rizzolatti G, Fabbri-Destro M (2010). Mirror neurons: from discovery to autism. *Exp Brain Res* 200(3-4):223-37.

Roberts TP, Schmidt GL, Egeth M, et al. (2008). Electrophysiological signatures: magnetoencephalographic studies of the neural correlates of language impairment in autism spectrum disorders. *Int J Psychophysiol* 68:149-60.

Roberts NJ (1991). Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis.* 13:462-72.

Robins B, Dautenhahn K, Boekhorst RT, Billard A. (2005). Robotic assistants in therapy and education of children with autism: can a small humanoid robot help encourage social interaction skills/ *Universal Access in Information Society* 4(2):105-120.

Robins B, Dautenhahn K, Dubowski J. (2006). Does appearance matter in the interaction of children with autism with a humanoid robot? *Interact Stud* 7:479-512.

Robins B, Dautenhahn K, Dickerson P. (2009). From isolation to communication: a case study evaluation of robot assisted play for children with autism with a minimally expressive humanoid robot. In *Advances in Computer-Human Interactions 2009. ACHI'09. Second International Conferences on 2009 Feb 1* (pp. 205-211). IEEE.

- Robins B, Dickerson P, Stribling P, Dautenhahn K. (2004). Robot-mediated joint attention in children with autism: A case study in robot-human interaction. *Interact Stud* 5:161-198.
- Robins B, Otero N, Ferrari E, Dautenhahn K. (2007). Eliciting requirements for a robotic toy for children with autism. Results from user panels. In *Proceedings of the 16th IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication (RO-MAN)* pp. 101-106.
- Robins K, Dautenhahn E, Ferrari G, Kronreif B, Prazak-Aram P, et al (2013). Scenarios of robot-assisted play for children with cognitive and physical disabilities. *Interaction Studies* 13:189-234.
- Roelfselma MT, Hoekstra RA, Allison C, et al. (2012). Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands. *J Autism Dev Disord* 42:734-39.
- Rogers EJ. (2008). Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly Autism prevalence? A closer look at a possible link. *Med Hypotheses* 71(3):406-10.
- Rogers PJ. (2008). Using program theory to evaluate complicated and complex aspects of interventions. *Evaluation* 14(1):29-48.
- Ronald A, Hoekstra RA. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:255-74.
- Rose DH, Meyer A. (2002). *Universal Design for Learning: Teaching Every Student in the Digital Age*. Alexandria, Virginia USA: Association for Supervision and Curriculum Development.
- Rose DH, Strangman N. (2007). Universal design for learning: Meeting the challenge of individual learning differences through a neurocognitive perspective. *Universal Access in the Information Society*, 5:381-391.
- Rosen R. (2000). *Essays of life itself*. New York, USA: Columbia University Press, ISBN: 0-231-10511-8.
- Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. (1998). Stress-Related Cortisol Secretion in Men: Relationships with Abdominal Obesity and Endocrine, Metabolic and Hemodynamic Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metabol* 83:1853-1859.
- Rossignol DA, Frye RE. (2012). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 17:290-314.
- Roulet-Perez E, Deonna. (2006). Autism, Epilepsy and EEG Epileptiform Activity. In: Tuchman RF, Rapin I, editors. *Autism: A Neurological Disorder of Early Brain Development*, International Child Neurology Association. London: Mac Keith Press p.174-88.

Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, Roy A. (2015). Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *J Intellect Disabil Res* 59(4):293-306.

Rubens BD. (1985). *Information and Behavior*. Transaction Books. New Brunswick (USA) and Oxford (UK). ISBN 0887380077, 9780887380075.

Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, et al. (2017). Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: A meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 12(1): e0170152.

Rutter M. (1978). Diagnosis and definition autism. *J Autism Child Schizophr* 8:139-145.
Ronald A, Hoekstra RA. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156B:255-74.

Rutter M. (1997). Implications of genetic research for child psychiatry. *Can J Psychiatry* 42(6):569-76.

Ryall KA, Tan AC. (2015). Systems biology approaches for advancing the discovery of effective drug combinations. *J Cheminform* 7:7.

Ryan A. (2014). A Framework for Systemic Design. Available online <http://learningforsustainability.net> Framework

Ryan EP, Pollock SJ, Murrant TI et al (2005). Activated human B lymphocytes express cyclooxygenase-2 and cyclooxygenase inhibitors attenuate antibody production. *J Immunol* 174:2619-26.

Ryu S, Kim BI, Lim JS, Tan CS, Chun BC. (2017). One Health perspectives on Emerging Public Health Threats. *J Prev Med Public Health* 50:411-414.

Sacco R, Gabriele S, Persico AM. (2015). Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 234(2):239-51.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. (1996). Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 312:71-72.

Sacristan JA. (2013). Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Mak* 13:6.

Sacristan JA. (2015). No big data without small data: learning health care systems begin and end with individual patient. *J Eval Clin Pract.* 21(6):1014-1017.

Sacristan JA, Aguaron A, Avendano-Sola C, Garrido P, Carrion J, Gutierrez A, Kroes R, Flores A. (2016). Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence* 10:631-40.

Saffin JM, Tohid H. (2016). Walk like me, talk like me. The connection between mirror neurons and autism spectrum disorder. *Neurosciences (Riyadh)*. 21(2):108-19.

Saiano M, Pellegrino L, Casadio M, Summa S, Garbarino E, Rossi V, Dall'Agata D, Sanguineti V. (2015). Natural interfaces and virtual environments for the acquisition of street crossing and path following skills in adults with Autism Spectrum Disorders: a feasibility study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 12:17 DOI 10.1186/s12984-015-0010-z.

Saldien J, Goris K, Yilmazyildiz S, Verhelst W, Lefeber D. (2008). On the Design of the Huggable Robot Probo. *J Phys Agents* 2:2.

Sandin S, Schendel D, Mangnusson P, et al. (2016). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry* 21(5):693-700.

Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacGabe JH, Reichenberg A. (2012). Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:477-86.

Sani F, Manfredi G, Pacchiarotti I, et al. (2007). A case of resolution of an acute psychotic episode after high fever. *CNS Spectr* 12(6):447-50.

Sansa G, Carlson C, Doyle W, et al. (2011). Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia* 52:1071-5.

Sartorato F, Przybylowski L, Sarko D. (2017). Improving therapeutic outcomes in autism spectrum disorders: Enhancing social communication and sensory processing through the use of interactive robots. *Journal of Psychiatric Research* 90:1-11.

Saugstad LF. (2012). Further evidence that infantile autism is a chronic psychosis distinguished by a deficient delayed response function affecting the connections between hippocampus and singulum in its center, the SMA and the inhibitory purkinje cells in cerebellum. *Nutr Health* 21(1):40-4.

Saunders P. (1990). Learning Theory and Instructional Objectives. Στο P. Saunders & W. Walstad (επιμ.) *The Principles of Economics Course* p. 67-68. New York: McGraw-Hill Publishing.

Scasselati B. (2007). How social robots will help us to diagnose, treat, and understand autism. In *Robotics Research*; Springer: Berlin/Heidelberg Germany pp. 552-563.

Scasselati B, Admoni H, Mataric M. (2012). Robots for use in autism research. *Annu Rev Biomed* 14:275-294.

Schaaf RC, Benevides T, Mailloux Z, et al. (2014). An Intervention for Sensory Difficulties in Children with Autism: A Randomised Trial. *J Autism Dev Disord* 44:1493-1506.

Schaefer GB, Mendelsohn NJ. (2008). Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med* 10:4-12.

Schauder KB, Bennetto L. (2016). Toward an Interdisciplinary Understanding of Sensory Dysfunction in Autism Spectrum Disorder: An Integration of the Neural and Symptom Literatures. *Frontiers in Neuroscience* June 1;10, Article 268.

Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC. (2018). Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life. *Front Immunol* 26; 9:2186.

Schneider CK, Melmed RD, Barstow LE, Enriquez FJ, Ranger-Moore J, Ostrem JA. (2006). Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 36(8):1053-64.

Schneider MV. (2013). Defining systems biology: a brief overview of the term and field. *Methods Mol Biol* 1021:1-11.

Schork NJ. (2015). Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature* 50:609-11.

Schreck K, Mulick J, Smith A. (2004). Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil* 25:57-66.

Sewell W, Komogortsev O. (2010). Real-time eye gaze tracking with an unmodified commodity webcam employing a neural network. In *Proceedings of the CHI'10 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems Denver CO USA* pp. 3739-3744.

Shiell A, Hawe P, Gold L. (2008). Complex interventions or complex systems? Implications for health economic evaluation. *BMJ* 336(7656):1281-1283.

Schopler E, Reichler R (1971). Parents as Co-therapists in the Treatment of Psychotic Children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1(1):87-102.

Schopler E, Mesibov GB. (1994). Behavioural issues in autism. New York Plenum Press.

Schopler E, Mesibov GB, Hearshey K. (1995). "Structured Teaching in the TEACCH System", in E. Shopler & GB Mesibov (eds) *Learning and Cognition in Autism*. New York: Plenum.

Schultz ST, Klonoff-Cohen H, Wingard DL, et al. (2006). Breastfeeding, infant formula supplementation, and autistic disorder: the results of a parent survey. *International Breastfeeding Journal* 1:16.

Schultz S.T (2010). Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? *Acta Neurobiol Exp* 70:227-231.

Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. (2008). Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 12:293-307.

Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. (2009). Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry* 15;66(10):942-9.

Schumann CM, Amaral DC. (2006). Stereological analysis of amygdale neuron number in autism. *J Neurosci* 26:7674-7679.

Schumann CM, Hamstra J, Goolin-Jones BL, et al (2004). The amygdale is enlarged in children but not adolescents with autism: the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 24:6392-6401.

Schwenck C, Mergenthaler J, Keller K, Zech J, Salehi S, Taurines R, Romans M, et al. (2012). Empathy in children with autism and conduct disorder: group-specific profiles and developmental aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 53(6):651-9.

Scott J, Clark C, Brody M. (2000). *Students with autism characteristics and instruction programming* San Diego, CA: Singular.

Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007 316:445-49.

Seligman ME, Csikszentmihalyi M. (2000). Positive psychology. An Introduction. *Am Psychol* 55(1):5-14.

Seltzer M, Shattuck P, Abbeduto L, Greenberg J.S (2004). Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 10:234-247.

Senge PM. (2006). *The Fifth Discipline: The Art & Practice of The Learning Organization*. DoublePlay ISBN 0-385-51725-4.

Shaw SF, Scott SS, McGuire JM. (2001). Clearinghouse on Disabilities and Gifted Education. *Teaching College Students with Learning Disabilities*. ERIC Digest.

Shen MD, Kim SH, McKinstry RC et al (2017). Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism. *Biol Psychiatry* 82(3):186-193.

Sher L. (1997). Autistic disorder and the endogenous opioid system. *Medical Hypotheses* 48:413-414.

Sherer M, Pierce KI, Paredes S, Kisacky KL, Ingersoll B, Schreibman L. (2001). Enhancing conversation skills in children with autism via video technology: Which is better, “self” or “other” as a model? *Behavior Modification* 25:140-158.

Shewart WA. (1939). *Statistical Method from the Viewpoint of Quality Control*.

Shi F, Wang L, Peng Z, Wee CY, Shen D. (2013). Altered Modular Organization of Structural Cortical Networks in Children with Autism. *PLoS One* 8(5): e63131.

Shiell A, Hawe P, Gold L. (2008). Complex interventions or complex systems? Implications for health economic evaluation. *BMJ* 336(7656):1281-1283.

Siaperas P, Beadle-Brown J. (2006). A case study of the use of a structured teaching approach in adults with autism in a residential home in Greece. *Autism* 10(4):330-343.

- Siegel M, Beaulieu AA. (2012). Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: A systematic review and synthesis for evidence-based practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 42(8):1592-1605.
- Sigurdsson S, Erlendsdottir H, Quirk SJ, Kristjansson J, Hauksson K, Andresdottir BDI et al. (2017). Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine* 35:5242-5248.
- Simon H. (1969). *Sciences of the Artificial*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Simon TW. (1976). A Cybernetic Analysis of Goal-Directedness. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, Vol. 1976, Volume One: Contributed Papers*, Published by: The University of Chicago Press on behalf of the Philosophy of Science Association Stable. pp. 56-67.
- Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:921-29.
- Sims SD, Putman V, Conati C. (2019). Predicting Cofusion from Eye-Tracking Data with Recurrent Neural Networks. arXiv: 1906.11211.
- Smith B (1994). Chaotic family dynamics. *Archives of Family Medicine* 3(3):231-238.
- Smythe JM, Stone AA, Hurewitz A, Kaell A. (1999). Effects of writing about stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma and rheumatoid arthritis. *JAMA* 281(14):1304-9.
- Sniderman AD, Furberg CD. (2009). Why guideline-making requires reform. *JAMA* 301:429-431.
- Snyder M, Weissman S, Gerstein M. (2009). Personal phenotypes to go with personal genomes. *Mol Syst Biol* 5:273.
- Snyder S. (2013). The simple, the Complicated and the Complex: Educational Reform Through the Lens of Complexity Theory. *OECD Education Working Papers, No. 96*, OECD Publishing. <http://dx.doi.org/10.1787/5k3txnpt1lnr-en>
- Soke G, Rosenberg S, Hamman R, et al. (2016). Brief Report: Prevalence of self-injurious behaviors among children with autism spectrum disorder – A population-based study. *J Autism Dev Disord* 46(11):3607-3614.
- Soke G, Rosenberg S, Rosenberg C, et al (2018). Self-injurious behaviors in children with autism spectrum disorder enrolled in the study to explore early development. *Autism* 22(5):625-635.
- Song Q, Merajver SD, Li JZ. (2015). Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Hum Genomics* 9:27.

- Squire LR, Dede AJ. (2015). Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(3): a021667.
- Srinivasan SM, Lynch KA, Bubela DJ, Gifford TD, Bhat AN. (2013). Effects of interactions between a child and a robot on the imitation and praxis performance of typically developing children and a child with autism: A preliminary study. *Percept Mot Ski* 116:885-904.
- Srinivasan S, Park I, Neelly L, Bhat A. (2015). A comparison of the effects of rhythm and robotic interventions on repetitive behaviors and affective states of the children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *Res Autism Spectr Disord* 18:51-63.
- Stacey R. (1996). *Strategic management and organizational dynamics*. London Pitman Publishing.
- Stahmer AC, Schreibman L, Cunningham AB. (2011). Toward a technology of treatment individualization for young children with autism spectrum disorders. *Brain Research* 1380:229-239.
- Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al. (2007). Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 23(4):289-99.
- State MW, Levitt P. (2011). The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Curr Opin Genet Dev* 23:310-15.
- St. Clair D, Xu M, Wang P, et al. (2005). Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese Famine of 1959-1961. *JAMA* 294:557-62.
- Stefanatos G. (2008). Regression in Autistic Spectrum Disorders *Neuropsychol Rev* 18:305-319.
- Stefanidis C, Savidis A. (2001). Universal Access in the Information Society: Methods, Tools, and Interaction Technologies. *Universal Access in the Information Society*, 1(1):40-55. (Managing Editor: Reinhard Oppermann, GMD, Germany).
- Stoner L, Castro N, Signal L, Skidmore P, Faulkner J, et al. (2018). Sleep and adiposity in Preadolescent Children: The Importance of Social Jetlag. *Child Obes* 14:158-164.
- Strachan DP. (1989). Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 299:1259-1260.
- Strickland D. (1997). Virtual Reality for the Treatment of Autism. *Stud Health Technol Inform* 44:81-6.
- Strogatz SH. (1994). *Nonlinear Dynamics and Chaos*. New York Persius Books Publishing, LLC.
- Strunecka A, Strunecky O. (2019). Chronic Fluoride Exposure and the Risk of Autism Spectrum Disorder. *Int J Environ Res Public Health* 16;16(18).

- Sturmberg JP, Bennett JM, Ricard M, Seely AJE. (2015). The trajectory of life. Decreasing physiological complexity through changing fractal patterns. *Front Physiol* 6:169.
- Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. (2011). Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol* 21:360-89.
- Sullivan RC. (1980). Why do autistic children...? *J Autism Dev Disord* 10:231-41.
- Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. (2014). Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* 123:236-42.
- Suren P, Roth C, Bresnahan M, et al. (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 309:570-77.
- Sustar H, Maki T. ((2017). Whole in one: Designing for empathy in complex systems. Available online <http://learningforsustainability.net>
- Sutera S, Pandey JH, Esser EL, et al. (2007). Predictors of optimal outcome in toddlers diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 37:98-107.
- Szarc vel Szic K, Declerk K, Vidakovic M, Vanden Berghe W. (2015). From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics* 7:33.
- Szatmari P, Georgiades S, Bryson S, Zwaigenbaum L, Roberts W, Mahoney W, Goldberg J, Tuff L. (2006). Investigating the structure of the restricted, repetitive behaviors and interest domain of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 47(6):582-90.
- Szatmari P, Liu XQ, Goldberg J, Zwaigenbaum L, Paterson AD, Woodbury-Smith M, et al. (2012). Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: implications for genetic liability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159b:5-12.
- Tabares-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, et al. (2011). No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *The Lancet Oncology* 12:604-608.
- Tabuchi K, Blundell J, Etherton M, et al. (2007). A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science*, 318:71-76.
- Tager-Flusberg H. (2016). Risk factors associated with language in autism spectrum disorder: Clues to underlying mechanisms. *J Speech Lang Hear Res* 59(1):143-154.
- Takahashi J. (2013). Multiple Intelligence Theory Can Help Promote Inclusive Education for Children with Intellectual Disabilities and Developmental Disorders: Historical Reviews of Intelligence Theory, Measurement Methods, and Suggestions for Inclusive Education. *Creative Education* 4(9):605-610.

Takagai S, Dawai M, Tsuchiya KJ, et al. (2006). Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 83(2-3):303-5.

Takahashi J, Gyoba J. (2012). Self-rated autistic-like traits and capacity of visual working memory. *Psychological Reports* 110:879-890.

Tammet D. (2007). *Born on a Blue Day*. Free Press Books.

Tapus A, Mataric MJ. (2008). Socially Assistive Robots: The Link between Personality, Empathy, Physiological Signals, and Task Performance. In *AAAI Spring Symposium: Emotion, Personality, and Social Behaviour*; AAAI Press: Boston MA USA pp.133-40.

Tapus A, Peca A, Aly A, Pop C, Jisa L, Pinte S, Rusu AS. (2012). Children with autism social engagement in interaction with Nao, an imitative robot: A series of single case experiments. *Interact Stud* 13:315-347.

Tardif C, Laine F, Rodriguez M, Gepner B. (2007). Slowing down facial movements and vocal sounds enhances facial expression recognition and facial-vocal imitation in children with autism. *J Autism Dev Disord* 37:1469-1484.

Taylor JL, Seltzer MM. (2010). Changes in the autism behavioral phenotype during the transition to adulthood. *J Autism Dev Disord* 40(12):1431-46.

Taylor BA, DeQuinzio JA, Stine J. (2012). Increasing observational learning of children with autism: a preliminary analysis. *Journal of Applied Behavior Analysis* 45(4):815-820.

Teufel C, Pletcher PC, Davis G. (2010). Seeing other minds: attributed mental states influence perception. *Trends in cognitive sciences* 14(8):376-382.

Theocharides TC, Tsilioni I, Patel AB, Doyle R. (2016). Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 6(6); e844.

Thill S, Pop C, Belpaeme T, Ziemke T, Vanderborght B. (2013). Robot-assisted therapy for autism spectrum disorders with (partially) autonomous control: Challenges and outlook. *Paladyn* 3(4):209-217.

Thomas P, Zahorodny W, Peng B, et al. (2012). The association of autism diagnosis with socioeconomic status. *Autism* 2:201-13.

Thompson T, Caruso M. (2002). Self-injury: knowing what we 're looking for. In: Schroeder S, Oster-Granite M and Thompson T (eds) *Self-Injurious Behavior: Gene-Brain-Behavior Relationships*. Washington, DC: American Psychological Association, pp. 3-22.

Thompson L, Gillberg C, Landberg S, Kantzer AK, Miniscalco C et al. (2019). Autism with and without regression: A two-year prospective longitudinal study in two population-derived Swedish cohorts. *J Autism Dev Disord* 49:2281-2290.

- Thye MD, Bednarz HM, Herrinshaw AJ, et al. (2018). The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder. *Developmental Cognitive Neuroscience* 29:151-167.
- Tomasi D, Volkow ND. (2019). Reduced Local and Increased Long-Rang Functional Connectivity of the Thalamus in Autism Spectrum Disorder. *Cerebral Cortex* 29(2):573-585.
- Tordera MP. (2010). Why do we look at asthma through the keyhole? *Arch Bronconeumol* 46(8):433-8.
- Tordjman S, Anderson GM, Botbol M et al (2009). Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* 4(8): e5289.
- Toth K, Munson J, Meltzoff AN, Dawson G. (2006). Early predictors of communication development in young children with autism spectrum disorder: Joint attention, imitation, and toy play. *J Autism Dev Disord* 36:993-1005.
- Townley-Cochran K, Leaf JB, Taubman M, et al. (2012). Observational Learning for Students Diagnosed with autism: A Review Paper. *Rev J Autism Dev Disord* 2:262-272.
- Trehin P. (1998). A summary of the TEACCH philosophy. In Division TEACCH (Internet). Available: http://www.unc.edu/depts/teacch/teacchn.htm#section_0.1.
- Trevarthen C, Delafield-Butt JT. (2013). Autism as a developmental disorder in intentional movement and affective engagement. *Front Integr Neurosci* 7:49.
- Tuchman RF, Rapin I. (1997). Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 99:560-6.
- Turner M. (1999). Annotation: Repetitive behaviour in autism: A review of psychological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 40(6):839-849.
- Torrey EF, Dhavale D, Lawlor JP, Yolken RH. (2004). Autism and head circumference in the first year of life. *Biological Psychiatry*. 56(11):892–894.
- Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA. (2019). Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Front Psychiatry* 23; 9:751.
- Tzafestas S. (2016). Sociobobot Field Studies. In *Sociorobot World*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 175-202.
- Ueyama Y. (2015). A bayesian model of the uncanny valley effect for explaining the effects of the therapeutics robots in autism spectrum disorder. *PLoS One* 10(9): e0138642.
- Urakubo A, Jarksog LF, Lieberman JA, Gilmore JH (2001). Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid and fetal brain. *Schizophrenia Research* 47:27-36.

- Urayama K, et al. (2010). A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Epidemiol* 39(3):718-32.
- Vafae F. (2016). Using multi-objective optimization to identify dynamical network biomarkers as early-warning signals of complex diseases. *Sci Rep* 6:22023.
- Valenti R, Sebe N, Gevers T. (2011). Combining head pose and eye location information for gaze estimation. *IEEE Trans Image Process* 21:802-815.
- Valvo G, Basdini S, et al. (2013). Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PLoS One* 8(9): e 75015.
- Van Bourgondien ME, Schopler E. (1996). Intervention for Adults with Autism. *Journal of Rehabilitation Alexandria* 62(1):65.
- Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, et al. (2013). The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 31(51):6122-8.
- Van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, et al. (2007). Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol* 37(5):324-30.
- Vandamme D, Fitzmaurice W, Kholodenko B, Kolch W (2013). Systems medicine: helping us understand the complexity of disease. *QJM* 106:891-5.
- Vanderborght B, Simut R, Saldien J, et al. (2012). Using the social robot Probo as a social story telling agent for children with ASD. *Interaction Studies* 13(3):348-72.
- Van der Helm P. (2014). *Simplicity in Vision: A Multidisciplinary Account of Perceptual Organization*. Cambridge: Cambridge Press.
- Vandervert L. (2009a). Working memory, the cognitive functions of the cerebellum and the child prodigy. In L.V. Shavinina (Ed.), *International handbook on giftedness* (pp. 295-316). The Netherlands: Springer Science.
- Vandervert L. (2009b). The emergence of the child prodigy 10,000 years ago: An evolutionary and developmental explanation. *Journal of Mind and Behavior* 30(1-2):15-32.
- Van Laarhoven T, Kraus E, Karpan K, et al. (2010). A comparison of picture and video prompts to teach daily living skills to individuals with autism. *Focus Autism Other Dev Disabil* 25:195-208.
- Van Puyvelde S, Deborggraeve S, Jacobs J. (2018). Why the antibiotic resistance crisis requires a One Health approach. *Lancet Infect Dis* 18:132-134.
- Varela F, Maturana H, Uribe F. (1974). Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model. *Biosystems* 5:187-195.
- Varela F, Maturana H. (1998). *The tree of knowledge* (rev ed.). Shambala, Boston.

- Vaughn LK, Veale WL, Cooper KE (1980). Antipyresis effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. *Brain Res Bull* 5:69-73.
- Veening J, Smits WK, Kuipers OP. (2008). Bistability, Epigenetics, and Bet-Hedging in Bacteria. *Annual Review of Microbiology* 62(1):193-210.
- Veenstra-Vanderweele J, Christian SL, Cook EH Jr. (2004). Autism as a paradigmatic complex genetic disorder. *Annu Rev Geomics Hum Genet* 5:379-405.
- Via S, Lande R (1985). Genotype-environment interaction and the evolution of phenotypic plasticity *Evolution* 39(3):505-22.
- Vida C, Gonzalez EM, De la Fuente M. (2014). Increase of oxidation and inflammation in nervous and immune systems with aging and anxiety. *Curr Pharm Des* 20:4656-4678.
- Vidal M. (2009). A unifying view of 21th century systems biology. *FEBS Lett* 583:3891-4.
- Vinatzer BA, Heath LS, Almohri HMJ, Stulberg MJ, Lowe C, Li S. (2019). Cyberbiosecurity Challenges of Pathogen Genome Databases. *Front Bioeng Biotechnol* 7:106.
- Vismara LA, Rogers SJ. (2010). Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol* 6:447-68.
- Vissers M, Cohen M, Geurts HM. (2012). Brain Connectivity and High Functioning Autism: A Promising Path of Research That Needs Refined Models, Methodological Convergence, and Stronger Behavioral Links. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1):604-25.
- Vithoulkas G, Carlino S (2010). The “continuum” of a unified theory of diseases. *Medical Science Monitor* 16(2):SR7-15.
- Vlkmar FR, Reichow B, McPartland J. (2012). Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* 14(3):229-37.
- Voelkel NF, Spiegel S. (2009). Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma. *Immunol Cell Biol* 87(8):601-5.
- Vogt H, Hofmann B, Getz L. (2016). The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Med Health Care Philos.*
- Voit EO, Newstetter WC, Kemp ML. (2012). A feel for systems. *Mol Syst Biol* 8:609.
- Volk HE, Lurmann f, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. (2013). Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 70:71-77.
- Volkenstein MV. (2009). *Entropy and Information*. Springer. ISBN 3034600771, 9783034600774.

Volkmar FR, Klin A. (2005). Issues in the classification of autism and related conditions. In F.R. Volkmar, R. Paul, A. Klin & DJ Cohen (Eds). Handbook of autism and pervasive developmental disorders (3rd ed, Vol 1, pp. 335-364). Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.

Volkmar F, Pauls D. (2003). Autism. *Lancet* 362:1133-41.

Von Bertalanffy L. (1969). *General System Theory: foundations, development, applications*. Penguin University Books. New York, USA: George Braziller Inc.

Waddell S. (2011). *Global Action Networks: Creating our Future Together*. Bocconi on Management Series Hampshire, UK: Palgrave-Macmillan.

Wagemans J, Elder J, Kubovy M, Palmer S, Peterson M, Singh M, et al. (2012). A century of gestalt psychology in visual perception: I. perceptual grouping and figure-ground organization. *Psychol. Bull.* 138:1172-1217.

Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, et al. (2001). Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 58(1):48-52.

Wainer J, Robins B, Amirabdollahian F, Dautenhahn K. (2014). Using the humanoid robot KASPAR to autonomously play triadic games and facilitate collaborative play among children with autism. *IEEE Transactions on Autonomous Mental Development* 6(3):183-199.

Walker CK, Anderson GM, Milano KM, et al. (2013). Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry* 74(3):204-11.

Wallace A, Chinn D, Rubin G. (2003). Taking simvastatin in the morning compared with the evening: randomised controlled trial. *BMJ* 327(7418):788.

Wang K, Zhang H, Ma D, et al. (2009). Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature* 459:528-33.

Wang J, Zou Q, Han R, Li Y, Wang Y. (2017). Serum levels of Glial fibrillary acidic protein in Chinese children with autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci* 57:41-45.

Wang M, Chen H, Yu T, et al. (2015). Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder. *Neuroreport* 26(11):638-41.

Wang P, Wang S, Yang H, et al. (2019). Therapeutic Potential of Oxytocin in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Mechanisms and Signaling Pathways. *Front Neurosci* 13:454.

Wang M, Reid D. (2010). Virtual Reality in Pediatric Neurorehabilitation: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autism and Cerebral Palsy. *Neuroepidemiology* 36:2-18.

Waring RH, Klovrza LV. (2000). Sulphur metabolism in autism. *J Nutr Environ Med* 10:25-32.

Warren Z, Zheng Z, Das S, Young E, Swanson A, Weitlauf A, Sarkar N. (2015). Brief Report: Development of a Robotic Intervention Platform for Young Children with ASD. *J Autism Dev Disord* 45(12):3870-3876.

Watelet J-B, Van Zele T, Gjomarkaj M, et al (2006). Tissue remodeling in upper airways: where in the link with lower airway remodeling? *Allergy* 61:1249-1258.

Watson JD. (1990). The human genome project: past, present, and future. *Science* 248:44-49.

Webb SJ, Nalty T, Munson J et al. (2007). Rate of head circumference growth as a function of autism diagnosis and history of autistic regression. *J Child Neurol* 22:1182-1190.

Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. (2010). The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration and dysplastic changes. *Acta Neuropathol* 119(6):755-770.

Weigand LA, Udem BJ. (2012). Allergen-induced neuromodulation in the respiratory tract. *Chem Immunol Allergy* 98:142-62.

Wellman HM, Cross D, Watson J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief. *Child Dev* 72(3):655-84.

Wells J. (2003). The Thrifty Phenotype Hypothesis: Thrifty Offspring or Thrifty Mother? *J Theor Biol* 221:143-161.

Welterlin A, Turner-Brown LM, Harris S, et al. (2012). The home TEACCHing program for toddlers with autism. *Journal of autism and developmental disorders* 42(9):1827-1835.

Wen W, Wen SW. (2014). Expanding upon the 'extreme male brain' theory of autism as a common link between other major risk factors: A hypothesis. *Medical Hypotheses* 82(5):615-18.

Werling DM, Geschwind DH. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 26(20):146-53.

Werndl CH. (2009). What are the New Implications of Chaos for Unpredictability? *The British Journal of Philosophy of Science* 60(1):195-220.

Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. (2007). Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: Population-based multilevel study. *Schizophrenia Bulletin* 33(6):1373-1378.

Werry I, Dautenhahn K, Harwin W. (2011). Investigating a robot as a therapy partner for children with autism. 6th European Conference for the Advancement of Assistive Technology; Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; pp. 57-74.

Wert B, Neisworth J. (2003). Effects of video self modeling on spontaneous requesting in children with autism. *Journal of Positive Behavior Interventions* 5:30-34.

Westley F, Zimmerman B, Patton MQ (2006). Getting to maybe: How the world is changed. Toronto, ON: Random House Canada.

Whiteley P, Carr K, Shattock P. (2019). Is Autism Inborn and Lifelong for Everyone? *Neuropsychiatr Dis Treat* 15:2885-2891.

Whiteley P. (2017). Food and the gut: relevance to some of the autisms. *Proc Nutr Soc* 76(4):478-483.

Whitrow M. (1990). Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist* 34:294-310.

WHO-World Health Organization. (1977). Manual of the international statistical classification of the diseases, and related health problems ninth revision (Vol 1). Geneva, Switzerland: Author.

WHO. (2011). World Report on Disability 2011. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation Association of Academic Physiatrists* 91:549.

Wickelgren I. (2005). Autistic brains out of synch? *Science* 308:1856-1858.

Wiener N. (1948). *Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine*, (Hermann Editions in Paris; Cambridge: MIT Press, Wiley & Sons in NY 1948).

Wiens D, DeSoto MC. (2017). Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism? - A Review. *Brain Sci* 7:149.

Wiggins LD, Robins DL, Bakeman R, Adamson LB. (2009). Brief report: sensory abnormalities as distinguishing symptoms of autism spectrum disorders in young children. *J Autism Dev Disord* 39(7):1087-91.

Willard HF, Ginsburg GS. (2009). *Genomic and Personalized Medicine*. Amsterdam Elsevier 1478.

William PE. (1993). Infectious Diseases and the Immune System. *Scientific American* 93.

Williams JH, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci Biobehav Rev* 25(4):287-95.

Williams E. (2003). A comparative review of early forms of object-directed play and parent-infant play in typical infants and young children with autism. *Autism* 7(4):361-374.

Williams JH. (2008). Self-other relations in social development and autism: multiple roles for mirror neurons and other brain bases. *Autism Res* 1(2):73-90.

Williams PG, Sears LL, Allard A. (2004). Sleep problems in children with autism. *Journal of Sleep Research* 13:265-268.

Wing L. (1996). Autistic spectrum disorders. *BMJ* 312:327-328.

Wolff JJ, Gerig G, Lewis JD, et al. (2015). Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. *Brain* 138(Pt):2046-2058.

Williams E. (2004). Who really needs a 'Theory of Mind'? An interpretative phenomenological analysis of the autobiographical writings of ten high-functioning individuals with an autism spectrum disorder. *Theory & psychology* 14(5):704-724.

Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van de Water. (2007). Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann NY Acad Sci* 1107:79-91.

Wing L. (1996). Autistic spectrum disorders. *BMJ* 312:327-328.

Winner E. (1997). *Gifted children: Myths and Realities*. New York: Basic Books. ISBN 978-0465017607.

Wong C. (2013). A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: A randomized controlled pilot study. *Autism* 17:340-357.

Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, et al. (2015). Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 100:4612-4620.

Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams KA. (2012). Systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder-epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol* 54:306-12.

Wright SD, Wright CA, D'Astous V, Wadsworth AM. (2019). Autism aging. *40(3):322-338*.

Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 135(1):29-41.

Yabuki K, Sumi K. (2018). Learning Support System for Effectively Conversing with Individuals with Autism Using a Humanoid Robot. In *Proceedings of IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, pp. 4266-4270.

Yamamoto I, Inagawa N, Matsui M, Hachisuka K, Wada F, Hachisuka A. (2014). Research and development of compact wrist rehabilitation robot system. *Bio-Medical Materials and Engineering* 24:123-128.

Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, et al. (2016). Body temperature at the emergency department as a predictor of mortality in patients with bacterial infection. *Medicine (Baltimore)* 95(21): e3628.

Yamasue H, Yee JR, Hurlemann R, et al (2012). Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci* 32:14109-17.

Yamaura K, Ogawa K, Yonekawa T, Nakamura T, et al (2002). Inhibition of antibody production by acetaminophen independent of liver injury in mice. *Biol Pharm Bull* 25:201-205.

Yan Q. (2012). The role of psychoneuroimmunology in personalized and systems medicine. *Methods Mol Biol* 934:3-19.

Yan Q. (2014). From pharmacogenomics and systems biology to personalized care: a framework of systems and dynamical disease. *Methods Mol Biol* 1175:3-17.

Yan Q. (2016). *Psychoneuroimmunology: Systems Biology Approaches to Mind-body Medicine*. Springer, NY, USA.

Yan Q. (2017a). Toward dynamical systems medicine: personalized and preventive strategies. *Personalized Medicine* 14(5):551-554.

Yan Q. (2017b). *Translational Bioinformatics and Systems Biology Methods for Personalized Medicine*. Academic Press, London, UK.

Yang X, Shyu ML, Yu HQ, Sun SM, Yin NS, Chen W. (2018). Integrating Image and Textual Information in Human-Robot Interactions for Children with Autism Spectrum Disorder. *IEEE Trans Multimed* 21:746-759.

Yang CJ, Tan HP, Du YJ. (2014). The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. *Neuroscience* 267C: 1-10.

Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, et al. (2016). Sensory cognitive abnormalities of pain in autism in autism spectrum disorder: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 15:8.

Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 32:791-8.

Yong L, Barrett C. (2015). Can oxytocin treat autism? *Science* 347(6224):825-826.

Yoshikawa Y, Kumazaki H, Matsumoto Y, Miyao M, Kikuchi M, Ishiguro H. (2019). Relaxing Gaze Aversion of Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Consecutive Conversations with Human and Android Robot – A Preliminary Study. *Front Psychiatry* 10:370.

Yun SS, Choi J, Park SK, Bang GY, Yoo H. (2017). Social skills training for children with autism spectrum disorder using a robotic behavioural intervention system. *Autism Res* 10(7):1306-1323.

Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. (2009). The Serotonergic System: Its Role in Pathogenesis and Early Developmental Treatment of Autism. *Curr Neuropharmacol* 7(2):150-157.

Zafon C (2006). Spend less, live longer. The “thrifty aged” hypothesis. *Medical Hypothesis* 67:15-20.

- Zaharias G. (2018). What is narrative-based medicine? *Can Fam Phys* 64:176-180.
- Zammit S, Rasmussen F, Farahmand B, et al. (2007). Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: A longitudinal study of 1 347 520 Swedish men. *Acta Psychiatr Scand* 116(5):378-85.
- Zhang XD (2015). Precision medicine, personalized medicine, omics and big data: Concepts and Relationships. *Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics* 6: e14.
- Zheng Z, Young EM, Swanson AR, Weitlauf AS, Warren ZE, Sarkar N. (2016). Robot-mediated Imitation Skill Training for Children with Autism. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 24(6):682-91.
- Zhou SS, Zhou YM, Li D, et al. (2013). Early infant exposure to excess multivitamin: a risk factor for autism. *Aut Res Treat* 963697.
- Zimmerman B, Lindberg C, Plsek P. (1998). *Edgeware: Lessons from complexity science for health care leaders*. Irving, TX: VHA.
- Zimmerman B, Dubois N, Houle J, Lloyd S, Mercier C, Brouselle A, Rey L. (2011). How does complexity impact evaluation? An introduction on the special issue. *Can J Program Eval* 26(3): v-xx.
- Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, et al. (2014). Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 44(7):1708-19.
- Zuchlag ZD, Lalich CJ, Short EB, et al. (2016). Pyrotherapy for the treatment in the 21th century: A case report and literature review. *J Psychiatr Pract* 22(5):410-5.

Ελληνική

- Αρνέλλος ΑΙ. Διδακτορική Διατριβή (2007). Διερεύνηση του ρόλου της ανάδυσης του νοήματος στις σχεδιαστικές διεργασίες στους χώρους των αυτόνομων συστημάτων και των τεχνητών περιβαλλόντων. Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Σύρος.
- Βυθούλκας Γ (2000). Η νέα διάσταση στην Ιατρική, Εκδόσεις Μαραθιά Αθήνα.
- Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης ΕΙ, Γώγος Χ. (2019). Η νέα εποχή των λοιμώξεων: η προσωποποιημένη αντιμικροβιακή θεραπεία. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 36 (Συμπληρωματικό τεύχος 1).
- Μεγρέμη Α. (2011α). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: μια ολιστική προσέγγιση. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου.

Μεγρέμη Α. (2011β). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: Μια ολιστική προσέγγιση. Ομοιοπαθητικά Νέα, Homeo News, Περιοδική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Ομοιοπαθητικής Ιατρικής, Μάρτιος-Μάϊος '11, Τεύχος 20:21-23.

Μεγρέμη Α. (2012). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: Μια ολιστική προσέγγιση. 50^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 1-3 Ιουνίου. Abstract No AA0078.

Μεγρέμη Α. (2015α). Αυτισμός και θεωρία πολύπλοκων συστημάτων. 41^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 10-13 Ιουνίου. Abstract No 365.

Μεγρέμη Α. (2015β). Συστημική θεώρηση των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού. 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 29-31 Μαΐου. Abstract No AA028.

Μεγρέμη Α. (2016α). Δύναται να αποτελεί ο πυρετός προγνωστικό παράγοντα στην αυτιστική διαταραχή; Διατύπωση μιας υπόθεσης. 42^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14 Μαΐου. Abstract No 202.

Μεγρέμη Α. (2016β). Αυτισμός: ένας φαινότυπος «αφθονίας». 54^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 17-19 Ιουνίου. Abstract No AA028.

Μουντοκαλάκης ΘΔ. (2015). Αποσαφηνίζοντας τον όρο «evidence based medicine». Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 32:650-660.

Μεγρέμη Α, Δαρζέντας Ι. (2019). Σχεδίαση εργαλείων/εφαρμογών στον αυτισμό: Βασικές αρχές. 57^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 14-16 Ιουνίου Abstract AA028.

Μουντοκαλάκης ΘΔ. (2019). Εξατομικευμένη ή «προσωποποιημένη» Ιατρική: τι είναι και τι δεν είναι. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 36(4):561-570.

Παρίτσης Ν. (2003). Η νοημοσύνη της ζωής. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα.

Περβανίδου Π. (2016). Τεχνολογικές στην εκπαίδευση αναπτυξιακών δεξιοτήτων. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, 49^η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση, Σελ. 76-82.

Περβανίδου Π. (2017). Η ανάπτυξη της Προκοινωνικής Συμπεριφοράς και η σημασία της στην Παιδιατρική. Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, 50^η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση, Σελ. 102-105.

Σούλης ΣΓ. (2008). Ένα Σχολείο για Όλους, Αθήνα, Εκδόσεις Gutenberg.

Σπύρου Θ, Αρνέλλος Α. (2002). Εισαγωγή στη Συστημική Θεωρία Σημειώσεις Πανεπιστημίου Αιγαίου, Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων.

Τούντας Ι (2008). Υπηρεσίες υγείας, Εκδόσεις Οδυσσέας/Νέα Υγεία, Αθήνα.

Χαριτάκης ΓΕ (2009). Η συστημική σκέψη στη μελέτη και σχεδίαση των ολιστικών θεραπευτικών συστημάτων με κύρια αναφορά στην κλασσική ομοιοπαθητική. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Σύρος.

ΚΕΦ. 12 ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ENGLISH SUMMARY

Abstract

Modern studies reveal an extremely high incidence of autism worldwide.

Thus, the etiopathogenesis of the disorder is largely untraceable (although genetic, epigenetic, and environmental factors have been implicated).

There is no substantial, permanent and effective treatment of autism. So, it is imperative to have tools that could help in the treatment/training of autistics.

In order to design tools for autistic people, we need to understand in depth the autistic disorder. It is well known that design is an interdisciplinary field and already uses knowledge from psychology and sociology. In this study we are attempting to see how concepts “running through” the autistic disorder, as they result from the medical and systemic view of the disease and neuropsychology theories about autism plus principles of “Design For All / Universal Design can be used to formulate principles that is fair to govern the design of tools for autistic people, so that the population under study to obtain an acceptable level of functionality, autonomy and safety.

Introduction

According to the Diagnostic and Statistical Criteria Manual of Mental Disorders (DMS-V), autism spectrum disorders are a group of changes observed at the age of 12-14 months and characterized by disorders in social interaction and communication and stereotyped repetitive behavior (McPartland et al 2012; Tsai 2012; Esposito & Venuti 2009).

It is a fact, however, that the autistic spectrum is very wide and includes children with severe communication disorders leading to chronic, severe disability, but also children with very mild manifestations who often reach to the acquisition of university and academic degrees (Rapin & Tuchman 2008). At the same time, manifestations from other systems accompany the disorder, such as symptoms of the digestive system or aggravated manifestations of the nervous system, such as convulsions. Finally, the disorder is often found in other diseases (genetic, metabolic, neurocutaneous, etc.) (Minschew & Williams 2007; Adams et al 2011). All these make the disorder an extremely complex disease entity.

Modern studies reveal an extremely high incidence of autism worldwide. Many people attribute this increase to the intense today vigilance of parents and health professionals as to the early detection of the phenomenon as well as to the change of diagnostic criteria (Hansen et al 2015). In general, however, no one denies the epidemic eruption of the disorder, while according to recent reports from the USA Centre for Disease Control and Prevention (CDC), the overall incidence of autism amounts to 1:68 (MMRW Surveill Summ 2014; Christensen et al 2016).

On the other hand, the etiopathogenesis of the disorder is largely untraceable, although a variety of genetic, epigenetic and environmental factors have been implicated (Freitag 2007; Bellow 2007).

There is no substantial, permanent and effective treatment of autism. The traditional behavioral therapy programs aimed at the early training of autistic people, when the brain still retains some degree of plasticity, are those that primarily come to fruition (Howlin Magiati & Charman 2009; Johnson 2007).

However, as the number of sufferers, as mentioned, is steadily increasing, the number of adequately trained therapists is not sufficient and the cost of these therapies remains high. In addition, given the advanced modern technology, it is imperative to have **tools** that could help in the treatment/training of autistic people and form a satisfactory alternative and/or complementary solution along with the traditional behavioral therapy.

In order to design tools for autistic people, we need to understand in depth the autistic disorder. On the other hand, it is well known that design is an interdisciplinary field and already uses knowledge from psychology and sociology. In this paper we are attempting to see how concepts “running through” the autistic disorder, as they result from the medical and systemic view of the disease, can be used to formulate principles that is fair to govern the design of tools for autistic people, so that the population under study to obtain an acceptable level of functionality, autonomy and safety.

Autism general

Autism is a set of heterogeneous neurodevelopmental conditions, characterized by early-onset difficulties in social communication and unusually restricted, repetitive behavior and interests. The onset of these symptoms must be present in early development, the symptoms must cause impairment in several areas of functioning, and the symptoms must not be better explained by intellectual disability or global developmental delay.

To meet diagnostic criteria for autism, an individual must either currently or by history, meet criteria for all three of the symptoms in the social communication domain, and must meet criteria for at least two of the restrictive, repetitive patterns, also either by current status or history. In addition, impairments in these two domains must affect current functioning. Symptoms also cannot be better explained by intellectual disability or global developmental delay. It is important that developmental (mental) age and age-appropriate norms are considered when determining the extent of impairment, as some symptoms occur at later stages of development (e.g., in peer relationships), and other behaviors can be observed in typical development (e.g., hand flapping).

While the aforementioned criteria define autism as one diagnostic entity, the presentation can differ substantially across individuals due to variability in core and associated symptoms (e.g., age, cognitive functioning, language ability). These facts impact the use of the term “spectrum” in the diagnosis. This heterogeneity has been observed since the disorder was first characterized by Leo Kanner, and can make diagnosis, understanding of trajectory, and targeting of treatment difficult.

The worldwide population prevalence is about 1%. Autism affects more male than female individuals, and comorbidity is common (>70% have concurrent conditions). Individuals with autism have atypical cognitive profiles, such as impaired social cognition and social perception, executive dysfunction, and atypical perceptual and information processing. These profiles are underpinned by atypical neural development at the systems level. Genetics has a key role in the etiology of autism, in conjunction with developmentally early environmental factors. Large-effect rare mutations and small-effect common variants contribute to risk. Assessment needs to be multidisciplinary and developmental, and early detection is essential for early intervention. The heterogeneity and developmental nature of autism necessitates a multidisciplinary approach integrating efforts from medical, mental health, educational, vocational/community, and allied health disciplines (e.g., speech therapy, occupational therapy, music therapy). A long-term perspective is also necessary to provide developmentally sensitive care across the lifespan of an individual with autism. Early comprehensive and targeted behavioral interventions can improve social communication and reduce anxiety and aggression. Drugs can reduce comorbid symptoms, but do not directly improve social communication. Creation of a supportive environment that accepts and respects that the individual is different is crucial.

Topology of problems

The simple, the Complicated and the Complex

Glouberman and Zimmerman provide an excellent illustration of the differences between simple, complicated and complex problems.

In a *simple* system, a formula can be followed and repeated with relatively little expertise and be expected to produce roughly uniform results, whereas in complicated systems, following a tried and true formula is insufficient. In a simple system cause and effect relationships are generally linear, empirical in nature, and not open to dispute. Repeatability allows for predictive models to be created, and the objectivity is such that any reasonable person would accept the constraints of best practice. The focus here is on efficiency. Our decision model is to sense incoming data, categorize that data, and then respond in accordance with predetermined practice. Structured techniques are not only desirable but mandatory in this space. Higher order expertise is often required and a variety of fields may need to be drawn upon in order to produce a successful result. Once that result achieved, however, it is in most cases replicable. An example of a complicated problem is the sending of a rocket to the moon. There are numerous inputs needed to achieve the end goal, but once it is done, it can be successfully repeated with subsequent launches requiring far less analysis and expertise than was the case during the initial phase since all further rockets, presumably, start from the same initial state and follow the same process to achieve their goal. In short, a complicated problem, once solved, remains solved.

The Cynefin framework places these concepts into a visual context that can be applied across any number of fields. In simple contexts, cause equals effect. This is the realm of the known. Situations can be clearly defined and appropriate responses identified. The policy maker's role is to delegate, use best practices, and communicate operating procedures to be followed clearly and directly.

Complicated contexts are the realm of expertise and data analysis – the known unknowns. Cause and effect are not self-evident but can be teased out through analysis. While stable cause and effect relationships exist in this domain, they may not be fully known, or they may be known only by a limited group of people. In general, relationships are separated over time and space in chains that are difficult to fully understand. Everything in this domain is capable of movement to the known domain. The only issue is whether we can afford the time and resources to move from the knowable to the known; in general, we cannot and instead rely on expert opinion, which in turn creates a key dependency on trust between expert advisor and decision maker. This is the domain of systems thinking, the learning organization, and the adaptive enterprise, all of which are too often confused with complexity theory. In the knowable domain, experiment, expert opinion, fact-finding, and scenario-planning are appropriate. This is the domain of methodology, which seeks to identify cause-effect relationships through the study of properties which appear to be associated with qualities. For systems in which the patterns are relatively stable, this is both legitimate and desirable. The policy maker's role here is to assemble the requisite minds and encourage differing opinions while avoiding paralysis of analysis. Once cause and effect are understood, interventions can be undertaken to tackle the problem, and, if the required expertise were present the discussion phase, as in the case of the rocket launch above, the solution should work and be replicable.

The *complex* is the realm of the unknown unknowns. It is a space of constant flux and unpredictability. There are no right answers, only emergent behaviours through the interaction of many agents. There are cause and effects relationships between the agents, but both the number of agents and the number of relationships defy categorization or analytic techniques. Emergent patterns can be perceived but not predicted; we call this phenomenon retrospective coherence. Once a pattern has stabilized, its path appears logical, but it is only one of many that could have stabilized, each of which also would have appeared logical in retrospect. Patterns may indeed repeat for a time in this space, but we cannot be sure that they will continue to repeat, because the underlying sources of the patterns are not open to inspection. Thus, relying on expert opinions based on historically stable patterns of meaning will insufficiently prepare us to recognise and act upon unexpected patterns. The policy maker's role in this space is to create safe spaces for patterns to emerge, which is best done by increasing levels of interaction and communication within the system to its largest manageable level. Expertise is useful but not sufficient to solve complex problems – great patience and a sharp eye for new behavioural patterns the only way forward.

Chaos is an area of tremendous turbulence with no clear cause and effect relationships, which makes searching for them fruitless. It is the realm of the unknowable. Also, we do not have the response time to investigate the change. There is nothing to analyse and waiting for patterns to emerge is a waste of time. As a policy maker, one's only reliable approach is to attempt, through direct command and control mechanisms, to encourage disparate points of view and try to drag the problem back into the realm of the complex. The decision model in this space is not to act, quickly and decisively, to reduce the turbulence; and then to sense immediately the reaction to that intervention so that we can respond accordingly. Chaos is also a space we can enter

into consciously, to open up new possibilities and to create the conditions for innovation.

Systems theory – Complex Adaptive Systems

Systems theory is the interdisciplinary study of systems. A system is a cohesive conglomeration of interrelated and interdependent parts which can be natural or human-made. Every system is bounded by space and time, influenced by its environment, defined by its structure and purpose, and expressed through its functioning. A system may be more than the sum of its parts if it expresses synergy or emergent behaviour.

A complex adaptive system has been defined as a collection of individual agents with freedom to act in ways that are not always totally predictable and whose actions are interconnected so that one agent's actions changes the context for other agents. In complex systems we often see the emergence of hierarchical network of multiple cross-interacting elements.

Biological systems offer multiple examples of collective properties, those in which the behaviour of the whole cannot be predicted from the detailed study of individual components. In the science of complexity, those intrinsic properties are referred to as emergent. Connectivity drives emergent behaviour and vice versa. The concept of emergent properties is what all the elements of a system achieve together and could not do such if operate individually. That is, the emergent property refers to the whole behaviour and the understanding of how collective properties arise from the properties of individual components and the way in which the system behaviour at higher scales result from the detailed structure and behaviour relations of system components in much lower scales. Emergence refers to properties of a higher scale that are not present at the lower scale. Otherwise, the concept of emergent properties refers to how the macroscopic behaviour of a system resulting from the microscopic behaviour of elements, however not able to be predicted. These properties are the result of non-random interactions of highly specialized cells assembled in large networks and they can be understood only by not disrupting these structures. In systems medicine, signs and symptoms of various diseases can be assumed as emergent properties in order to rebalance the body.

Changing one part of a system may affect other parts or the whole system. It may be possible to predict these changes in pattern of behaviour. For systems that learn and adapt, the growth and degree of adaptation depend upon how well the system is engaged with its environment. Some systems support other systems, maintaining the other system to prevent failure. The goals of systems theory are to model a system's dynamics, constraints, conditions, and to elucidate principles (such as purpose, measure, methods, tools) that can be discerned and applied to other systems at every level of nesting, and in a wide range of fields for achieving optimizing equifinality. General systems theory is about developing broadly applicable concepts and principles, as opposed to concepts and principles specific to one domain of knowledge. It distinguishes dynamic or active systems from static or passive systems. Active systems are activity structures or components that interact in behaviours and processes. Passive systems are structures and components that are being processed.

Human as holistic system

Human organism is a system hierarchically structured and consists of different levels. The analysis at a high level give us a more complete view of the organization of the system, without analysing the details of individual components. At a lower level the interaction of many components (subsystems) is shown but the organization of a system as a whole cannot be understood. In the case of human organism, the principle of additionality does not apply. The interactions between components of the body are not linear but a highly sophisticated network of interactions that can be understood only examined under a common purpose: the maintenance of organism in healthy condition. The interactions between system components of the human body, amidst all its levels, have resulted to a whole, which has more properties than the sum of the properties of individual components, where “more” refers to the laws of the highest level shifting its elements in a mode that cannot be derived from the laws of lower level, or, perhaps better, that the whole is different from the sum of its part. It is necessary to complete the prevailing model for one-way cause and effect (from genes to the body) with the downward causation, assuming, among others, certain well proven core principles in biological systems, where functionality is multilevel, information is not produced unidirectionally, the heredity rests not only in DNA, phenotype is the nonlinear dynamical global pattern of the system as a whole and there are no privileged levels of causality. The multi-scale, nonlinear complexity breaks down with aging and disease, reducing the adaptive capabilities of the individual.

Biological systems offer multiple examples of collective properties, those in which the behavior of the whole cannot be predicted from the detailed study of individual components. In the science of complexity, those intrinsic properties are referred to as emergent. Connectivity drives emergent behavior and vice versa. The concept of emergent properties is what all the elements of a system achieve together and could not do such if operate individually. That is, the emergent property refers to the whole behavior and the understanding of how collective properties arise from the properties of individual components and the way in which the system behavior at higher scales result from the detailed structure and behavior relations of system components in much lower scales. Emergence refers to properties of higher scale that are not present at the lower scale. Otherwise, the concept of emergent properties refers to how the macroscopic behavior of a system resulting from the microscopic behavior of elements, however not able to be predicted. These properties are the result of nonrandom interactions of highly specialized cells assembled in large networks and they can be understood only by not disrupting these structures. In systems medicine, signs and symptoms of various diseases can be assumed as emergent properties in order to rebalance the body.

When biological systems face stress conditions could transit between different states. Variety is the quantitative measure that represents the number of separate states and adaptive representations that the system can come into. In other words, represents the freedom of the system’s choice at specific situations and therefore the uncertainty about system’s state at a specific time. The greater the variety of available actions the

system has, the greater is the variety of harassment that can compensate. Since the number of external harassment of a system is unlimited, we should always try to maximize its internal variety, so to be prepared for all scheduled and non-scheduled external influences. Thus, variety (diversity) is a key condition for system adaptation and survival. Variety and complexity are inextricably connected. The more complex the system, the greater its functionality is. Complexity and variability enable the organism to react more efficiently in time of stress and give the organism more choices for effective response.

If the actual of a system is less than theoretically can have, then the system is under restriction (limitation). Limitation of a system is defined as the difference between the maximum and the actual variety (diversity) of the system: $L=V_{max}-V_{real}$. Due to the limitation the uncertainty about the state of a system is reduced and making predictions about it is possible. The limitation of human organism as a system is essentially a measure of the disturbance of the organism. The greater the difference between the maximum and the actual diversity of human organism, the more the system increases its limitation and thus increases the extent of the disease in the organism. This means that as long as the organism has satisfactory variety of states (information-rich variability of function), the more healthy and stable is and protected against the disease. That is, the extent of disease and the greatest possible variety of the organism at a given time are inversely proportional amounts.

Decreased complex variability is associated to increased morbidity and mortality in several situations. Various diseases may involve a paradoxical decrease in the non-linear variability and complexity loss. Is variability the spice of life? Goldberger wonders about.

Health can, therefore, be conceptualized in relationship with the variety and complexity in living systems and organisms.

One of the merits of complexity science is its ability to explain self-organization, meaning the capacity of some complex systems to generate order from disorder, patterns, coherence, that in dynamic terms (during time) may develop variable oscillations and attractors (the attractor is an equilibrium position of the system; the system moves towards different attractors over time). A complex system can be composed of only a few elements, but the interaction of components on one scale can lead to complex global behavior on a higher scale that in general cannot be deduced from knowledge of individual components. Various disease phenotypes and sub-phenotypes result from the process of self-organization, as a response to perturbations to complex human biology. Disease represents a convergence of the person as a person as a system into an unhealthy attractor pattern. In other words, when a disorder arises, a whole system of organism is pushed toward a different (in this case, pathological) steady state or “disease network”. This new attractor may appear as the most convenient in terms of energy expenditure. However, for the system as a whole and for future prospects of development of the system itself, an erroneous adaptation can be highly deleterious.

Complex living systems function at the edge of chaos, where the system can exhibit marked sensitivity to initial conditions (“the butterfly effect”). Small

perturbations in the system can lead to large changes and vice versa, if they occur at critical points in the dynamics of the system (nonlinearity). In these critical points (bifurcation points), adding random energy (“noisy”), even a minute perturbation will push the system over the energy barrier, the dynamical system loses stability and behavioral changes occur (critical windows of organism vulnerability). Furthermore, small differences in the state of a given system can lead to progressively more divergent outcomes as a complex system evolves within its environment over time. In other words, dual effects (both stimulatory and inhibitory) can be induced by the same agent at different doses or different times (“hormesis”). Failing the principle of proportionality, initial behavior is unpredictable beyond a certain time horizon. On the other hand, if we understand a chaotic system well enough, we may be able to control it using only very small control actions. This approach enables therapies to be designed that move the network from one state to another (e.g., from an inflammatory response to a noninflammatory one) by using small carefully controlled interventions, rather than brute force.

Microbiome

The study of the human commensal micro-flora has recently regained the interest of the scientific community, particularly after the development of genomics and bio-informatics. The genes of the microbes found in the various different cavities of the human organism are collectively called the human microbiome. This is a complex system, which is estimated to consist of approximately 10¹⁴ bacterial cells thus being 10 times larger than the total of human cells. Almost 400-500 different types of microbes form the intestinal flora of the human microbiome. The commensal bacteria in the gut microbiota interacts with each other and with the host immune system, contributing to the homeostasis of the organism. The intestinal microbiome has been shown to differ among individuals of the same sex, between sexes and between individuals of different ages. Each individual human can be characterized by his/her own intestinal microbial fingerprint, which may be useful in the future for individualized medicine. Alteration in the composition and function of the commensal gut microbiota has been associated with complex diseases such as inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, allergies and obesity. Manipulation of the gut microbiota by fecal microbiota transplantation is an effective and safe treatment of inflammatory bowel disease and infection with *C. difficile*, but the use of pre- and pro-biotics for the manipulation of microbiota should be reconsidered in the light of the new information now available. This is a review of recent findings concerning the role of the enteric human microbiome in the development of the immune system, and its connection to gut-related and non-gastroenterological diseases.

Researchers showed that germ-free mice had an exaggerated stress response. Their behavior was different from ordinary germy mice. He also found that they had less of a chemical that encourages nerve growth, leading to lifelong cognitive defects. Bacteria play a role in brain development and behavior. Sudo showed that he could restore normalcy to these mice by giving them a microbiota-but only if he did so before the mouse was three weeks old. That meant there was a limited window of time where the microbiota-and thus future behavior-could be changed. This early window, which in humans translates to about a thousand days, can set you up for a healthy start or establish a miserable legacy for the rest of your life. The gut has its own “brain” in the

form of a complex web of nerves that surround the intestines like a tube sock. Like the brain, it contains glial cells, which serve as the immune cells of your nervous system. These cells play a role in the communication between the microbiota and the brain, via the vagus nerve, and they help to develop mucus layer in your gut. Germ-free mice lack glial cells and therefore are deficient in creating a mucus layer, leaving them highly vulnerable to pathogens. Myelin, a fatty substance that acts like electrical insulation, begins to wrap around nerve cells throughout the brain. In germ-free mice, myelin develops abnormally, implying that microbes are important for properly insulating your growing brain. In germ-free mice the blood-brain barrier doesn't happen, leaving the brain vulnerable to insults and disrupting normal brain development. The blood-brain barrier can be restored in germ-free mice by providing them with a working microbiota. So, to protect your brain from microbes, you need a healthy microbiota. Microblia are the immune cells of the brain. In germ-free mice, these microglia are stunted, misshapen and immature. That implies that microbes are necessary to properly develop brain immunity. Germ-free mice also have lower levels of a protein that promotes the growth of neurons. That implies that microbes are necessary for the proper growth of neurons. All of these brain abnormalities potentially affect cognition, behavior, and mood, all are affected by the microbiota. A damaged microbiota will leave the organism more susceptible to inflammatory diseases, often accompanied by depression and anxiety. What happens in the first thousand days could change the mood for life.

Experimental and clinical studies have demonstrated that the intestinal microbiome plays an important role in general homeostasis, and in the development and functioning of the central nervous system. The microbiome is associated with the pathogenesis of various neurological and psychiatric disorders, including neurodegenerative disorders, multiple sclerosis, autism, myalgic encephalomyelitis, schizophrenia and major depression. It has been shown that patients with these disorders exhibit differences in intestinal microbiome synthesis from that of healthy controls and also differences in blood concentrations of various microbiota products (e.g., lipopolysaccharides, short chain fatty acids). The underlying pathophysiological mechanism includes the production of pathological molecules, with effects on synaptogenesis, and modification in the production of cytokines. Interventions aimed at modification of the intestinal microbiome, such as administration of probiotics and fecal transplantation, may constitute alternative therapeutic approaches, but their mechanism and effect need further investigation.

Epigenetics

Epigenetics refers to the regulation of gene expressions without altering the DNA sequence. Epigenetic mechanisms adapt the cells of the organism to environmental signals and regulate all biological processes including genome reprogramming, early embryogenesis cell differentiation and development, homeostasis and plasticity of the CNS. X-chromosome inactivation and imprinting are main epigenetics activities.

The main Epigenetic mechanism are:

- a) DNA methylations
- b) Post-translational modifications of histones and chromatin remodeling

- c) The interplay with ncRNA and combinational connections with regulatory proteins complex and multifunction agents.

Epigenetic dysregulation at least partly is responsible for a number of diseases in connection with genetic predisposing variants (complex diseases). Epigenetic dysregulation early in life plays a role in individual changes in human behavior and later on a set of neurological dysfunctions and diseases. Experimental (rodents) data and post mortem brain examination of patients with neuro-psychological diseases show stable molecular adaptations that reflect epigenetic involvement. Since epigenetic marks and alterations are potentially reversible. Current research focuses on epigenetic antagonistic therapies in a wide range of related diseases. Encouraging data are already known for cancer.

Genes store heritable information, but actual gene expression often depends on many so-called epigenetic factors, both physical and chemical, external to DNA. Epigenetic changes can be both reversible and heritable. The genome is associated with a physical object (DNA) with a specific location, whereas the epigenome is a global, systemic, entity. Furthermore, genomic information is tied to specific coded molecular sequences stored in DNA. Although epigenomic information can be associated with certain non-DNA molecular sequences, it is mostly not. Therefore, there does not seem to be a stored ‘epigenetic program’ in the information-theoretic sense. Instead, epigenomic control is-to a large extent-an emergent self-organizing phenomenon, and the real-time operation of the epigenetic ‘project’ lies in the realm of nonlinear bifurcations, interlocking feedback loops, distributed networks, top-down causation and other concepts familiar from the complex systems theory. Lying at the heart of vital eukaryotic processes are chromatin structure, organization and dynamics. Epigenetics provides striking examples of how bottom-up genetic and top-down epigenetic causation intermingle. The fundamental question that arises of how causal efficacy should be attributed to biological information. A proposal is made to implement explicit downward causation by coupling information directly to the dynamics of chromatin, thus permitting the coevolution of dynamical laws and states, and opening up a new sector of dynamical systems theory that promises to display rich self-organizing and self-complexifying behavior.

DESIGN FOR ALL / UNIVERSAL DESIGN

Designing any product or environment involves the consideration of many factors, including aesthetics, engineering options, environmental issues, safety concerns, industry standards, and cost. Often, designers focus on the average user. In contrast, Universal Design, according to the Centre for Universal Design at North Carolina State University, “is the design of products and environments to be usable by all people, to the greatest extent possible, without the need for adaptation or specialized design”. When Universal Design principles are applied, products and environments meet the needs of potential users with a wide variety of characteristics. Disability is just one the many characteristics that an individual might possess. This is not a “one-size-fits-all” approach, but rather an adaptive and flexible approach that encourages tolerance and acceptance of diversity, providing multiple and varied opportunities in order to construction information.

Universal Design can be applied to any product or environment. For example, a typical service counter in a place of business is not accessible to everyone, including those of short stature, those who use wheelchairs, and those who cannot stand for extended periods of time. Applying Universal Design principles might result in the design of a counter that has multiple heights – the standard height designed for individuals within the average range of height and who use the counter while standing up and a shorter height for those who are shorter than average, use a wheelchair for mobility, or prefer to interact with service staff from a seated position.

Making a product or an environment accessible to people with disabilities often benefits others. For example, automatic door openers benefit individuals using walkers and wheelchairs, but also benefit people carrying groceries and holding babies, as well as elderly citizens. Also, rather than adding a costly wheelchair ramp to a building to serve individuals who are wheelchair bound, a ramp would be designed as a part of the building at the start. The ramp would not just be useful for a person using a wheelchair, but could be used by a worker wheeling heavy loads into the building or by a mother with a stroller. Sidewalk curb cuts, designed to make sidewalks and streets accessible to those using wheelchairs, are more often used by kids on skateboards, parents with baby strollers, and delivery staff with carts. When television displays in airports and restaurants are captioned, programming is accessible not only to people who are deaf but also to others who cannot hear the audio in noisy areas.

The key tenet of a Universal Design approach is the movement away from post hoc modifications. Universal Design is a goal that puts high values on diversity, equality, and inclusiveness. It is also a process.

A Universal Design approach seeks strategies that are proactively designed to support multiple paths for a diverse environment, rather than focusing on retroactively altering existing material to fit the needs of a specific group of individuals.

At the Centre for Universal Design at North Carolina State University, a group of architects, product designers, engineers, and environmental design researchers established seven principles of Universal Design to provide guidance in the design of products and environments. Following are the principles of Universal Design, each followed with an example of its application:

1. **Equitable use:** The design is useful and marketable to people with diverse abilities. For example, a website that is designed to be accessible to everyone, including people who are blind and use screen reader technology, employs this principle.
2. **Flexibility in use:** The design accommodates a wide range of individual preferences and abilities. An example is a museum that allows visitors to choose to read or listen to the description of the contents of a display case.
3. **Simple and intuitive:** Use of the design is easy to understand, regardless of the user's experience, knowledge, language skills, or current concentration level. Science lab equipment with clear and intuitive control buttons is an example of an application of this principle.
4. **Perceptible information:** The design communicates necessary information effectively to the user, regardless of ambient conditions or the user's sensory

abilities. An example of this principle is captioned television programming projected in a noisy sports bar.

5. Tolerance for error: The design minimizes hazards and the adverse consequences of accidental or unintended actions. An example of a product applying this principle is software applications that provide guidance when the user makes an inappropriate selection.
6. Low physical effort: The design can be used efficiently, comfortably, and with a minimum of fatigue. Doors that open automatically for people with a wide variety of physical characteristics demonstrate the application of this principle.
7. Size and space for approach and use: Appropriate size and space are provided for approach, reach, manipulation, and use regardless of the user's body size, posture, or mobility. A flexible work area designed for use by employees who are left – or right-handed and have a variety of other physical characteristics and abilities is an example of applying this principle.

Universal Design in learning refers to educational strategies designed to engage and support diverse groups of students who might vary, e.g., in age, gender, race/ethnicity, immigrant status, language background, or disability status. Universal Design in learning is based upon two more principles (except the 7 aforementioned ones):

- A community of learners: all attempts should be made to foster collaboration both between students and between students and faculty.
- Instructional climate: instruction should be designed to be inclusive and to foster high expectations of student learning.

KEY CONCEPTS “RUNNING THROUGH” AUTISTIC DISORDER

The concept of heterogeneity

Heterogeneity is a major feature of autistic disorder and is found both in its etiopathogenesis and phenotypic expression and natural course, but also in its prognosis and treatment, since plenty of factors have been no collectively, unpredictably implicated.

Heterogeneity in etiopathogenesis of autism

Various genetic, epigenetic and environmental factors have been implicated, without any of them claiming a dominant role in the interpretation of the phenomenon (Freitag 2007; Bellow 2007). Moreover, the involvement each of the three abovementioned categories factors in each autism case is dynamic over time or in other words, each autism case is personalized in its pathogenesis. Different autism people can exhibit the same phenotype but arrive at the same “destination” via multiple different, multifactorial pathways (differences as to their etiopathogenetic mechanism). Also, a genetic overlap between autism, epilepsy and intellectual disability is apparent in many cases. This means that alterations in the same pathway may be involved in different disease phenotypes in order to brain restore homeostasis. So, a systems-level approach of disease evolution is required to incorporate all the myriad factors that can influence

such outcomes as autism or other mental diseases and has the potential to accelerate the development of autism diagnostics and therapeutics.

Heterogeneity in phenotypic expression of autism

The phenotypic expression of autistic disorder is particularly heterogeneous, as it includes disorders of the human upper cortical functions, thus affecting the fields of communication and sociality, but with varying degrees in each individual (Hazlett et al 2009).

Thus, the phenotype of the autistic person may vary from a person with severe communication disorder and consequent chronic, severe disability to a highly functional person who may reach to the acquisition of academic degrees only with the label of “peculiar” or simply “strange” (Rapin & Tuchman 2008).

The coexistence of other neural (e.g. convulsions, hyperactivity and attention disorders, sensory disorders, sleep disorders, etc.) and extra-neural manifestations (e.g. gastrointestinal problems) further increase heterogeneity in phenotypic expression of the disorder (Minshew & Williams 2007; Adams et al 2011).

Finally, it is also characteristic that the symptoms of autistic disorder may vary in type and intensity during the life of the autistic person, thus confirming the concept of heterogeneity in the disease.

It can't predict which exact phenotype an autistic child will emerge. Studies have shown that even identical twins autistic children (who by definition share identical genetic material) show differences in phenotypic expression of the disorder, demonstrating that the combination (and not only themselves gene epitopes) of genes with epigenetic and environmental factors through complex, non-linear, non-reductionist correlations leading to the final clinical manifestation of the disease. The great heterogeneity in clinical and phenotypic expression of the autism spectrum disorder is essentially a strategy of the human body to maximize its adaptation to the (sometimes hostile) environment aiming to survive and evolve. Different autism sub-phenotypes are not a sum of different symptoms, but a peculiar, dynamic, non-linear pattern of system self-organization, according to the systems theory. Autism sub-phenotypes represent such the unhealthy attractors where organism as a whole system enters to, in order to cope with different insults (from internal and external environment). In autistic disorder, human organism, as a whole system, functions at the edge of chaos, where the system exhibit marked sensitivity to initial conditions (“the butterfly effect”), so gravitate towards many (no one) attractors (many sub-phenotypes). The plenty of autism sub-phenotypes indicate that the disturbance is diffused into the human organism and the system “jumps” among different attractors in order to maintain its stability.

Heterogeneity in prognosis and treatment of autism

Heterogeneity penetrates autism in its natural course also. 3-25% of autistic children develop within normal limits, while the rest exhibit varying degrees of dysfunction (Helt et al 2008). Different predictors have been noticed and today it is a field of great research interest to detect prognostic factors that could predict the

outcome of a person diagnosed as autistic (Sutera et al 2007). Any therapeutic or educational contribution benefits some, but not all children with autism.

The concept of lost complexity

Stereotyped repetitive behavior and deficiency in the theory of mind in autism: from microscopic reduced complexity to macroscopic increased entropy

Repetitive behavior refers to a broad class of responses characterized by their repetition, rigidity of inflexibility, and frequent lack of obvious function. Repetitive behaviors described in individuals with autism include stereotyped motor movements, repetitive manipulation objects, repetitive self-injurious behavior, specific object attachments, compulsions, rituals and routines, an insistence on sameness, repetitive use of language, and narrow and circumscribed interests.

Restrictive repetitive behaviors are categorized into two clusters: repetitive sensory motor behavior (stereotyped movements, repetitive manipulation of objects, that are characterized by repetition of movement) and resistance to change/insistence on sameness (compulsions, rituals, insistence on sameness and circumscribed interests, that have a distinct cognitive component characterized by an adherence to some rule or mental set, e.g., needing to have things “just so” and reflect rigidity of inflexibility.

Kanner in 1943 wrote: “Child’s behavior is governed by an anxiously obsessive desire for the maintenance of sameness that nobody but the child himself may disrupt on rare occasions”. In novel situations it is commonly observed that people with autism may have nowhere to start, attempt to get things on their terms through behavioral outbursts or withdrawal into obsessive or ritualistic patterns. This means that autistics respond to different environmental stimuli uniformly and rigidly. For example, an autistic child demands that the same things happen in the same order each and every day. This debilitating sameness touches on every aspect of his life and includes eating the same food (food selectivity, food-neophobia and reduced food diversity are major characteristics in autism) having the same content and order in conversations. All free time is spent immersed in material related to his current obsession, while any change to this over-regulated daily routine is met by externalizing behavior (e.g. screaming, physical assault upon anyone present). As a result, autistic child is growing in a static environment of his own creation. This involves adherence to certain routines or rituals, insistence on the same foods, and wearing only certain types of clothing. Insistence on sameness can translate to details as small as the order of items on a bookshelf

Those wrapped up in a periodic, monotonous dynamic are in no shape to adapt to, and cope with, their environment. In other words, in autism the organism as a whole system has lost its variety. The outcome is that feelings associated with the presentation of a novel circumstance are dealt with, such as anxiety, but adaptation does not occur. It is proposed a deficit in theory of mind (ability to infer the mental state of others) to possibly explain the stereotypy and other repetitive, restricted behaviors in autism.

According to aforementioned data, repetitive-restrictive behavior constitutes emergent property of the human organism as a whole system, which represents linearity, reduced diversity, high predictability, decomplexification (reduced complexity) and loss of adaptation of human organism.

However, for living systems over-regulation or linearity is unhealthy. In fact, regular behavior represents decomplexification or ill health. Healthy systems, on the contrary maintain complexity and are chaotic. Such systems are dynamic and adapt. Loss of complexity, or chaos, is characteristic of disease and loss of adaptation.

The autistic person “thirsts” for uniformity, monotony and predictability in action and communication. This behavior could be the child’s attempt to try to maintain control over its environment after sensory overload has taken place. Often, this behavior is comforting to the child when an environment is overwhelming and may be a way to block out complex and confusing sensory stimuli (Gabriels et al 2008; Ashburner et al 2008).

The presence of new situations and change lead the normal person to adaptation by recognizing similarities in different conditions (this is an inherent ability based on abstraction – the theory of mind). Autistic people have a significant deficiency in abstraction skill (Baron-Cohen 1985; Korkmaz 2011). Thus, when changes occur in the real world, the autistic person does not adapt to them, tries to bring things into his/her terms and produces the repetitive, stereotyped way of behavior. Stereotypies and obsessions in thought show unsuccessful adaptation and eventually loss of complexity and variety of the body as a holistic system, as the latter reacts uniformly to non-uniform conditions, i.e. it reacts in a linear and highly predictable way (Cashin & Waters 2006; D’Cruz et al 2013; Megremi 2014; Megremi 2015).

People with autism have shown consistent deficits in executive function tasks. Executive dysfunction in Autism Spectrum Disorder is the reason many individuals on the spectrum have trouble reorienting attention from one task to another and become distressed when routine is disrupted. Poor executive functions lead to poor impulse control, disorganized and inflexible thoughts or actions, and inappropriate, out-of-context behavior. This impairment in flexibility could be crucial in explaining why social situations are so difficult for people with autism. Every social situation is unique, and therefore, requires flexibility of responding according to the nuances of the situation. Thinking seems to be rigid, with difficulty in switching attention between objects, people or topics of interest (Frith 1989).

Often, stereotyped behavior can be painful to observe (e.g. self-destruction, complete withdrawal, etc.). So, parents prefer to abandon any attempt to innovate and learn new things to their autistic children. The result is that the loss of complexity is amplified (and extends to the family system now where other members may also be affected) and the autistic child grows up in a static environment created by the same and that its own parents cannot change.

The ability to look at an object as a whole, not just as individual pieces, poses another view of lost complexity in cognitive processing for people with autism. When an individual with autism spectrum disorder is expected to process a large amount of stimuli simultaneously, he or she may find it difficult to “break” the whole image or situation into meaningful parts. In contrast, the individual may focus on the pieces that grasp their attention the most (Bogdashina 2003; Burnette et al 2005).

Human beings are also subject to universal laws, such as the laws of thermodynamics. The laws of thermodynamics state that there exists a finite amount of energy which can only be transferred from one form to another, rather than changing in absolute quantity and that the transfer of energy can never occur with complete efficiency. Energy which is not transferred into constructive work is referred to as entropy. Otherwise, entropy is a measure of the portion of energy in the system that is not available to work. All human behaviors can be viewed as a means of achieving homeostasis, through balancing the environmental demands with the energy and capacity of the individual.

Repetitive and restricted behavior in autism can be conceptualized as entropy (according another aspect of systems level approach of autism) and increases when environmental demands are higher (e.g. a novel situation that autistic individual has to copy with). Autistic individual can't respond to environmental demands due to his marked deficit in abstraction ability (deficit in the theory of mind). So, he engages in entropic activities (insufficient energy transfer, not available to the required work), such as repetitive, restrictive behavior, in order to regain homeostasis and adaptation as a whole system.

Fever in autism: An example of loss of body complexity

Fever as defense adaptive mechanism which represents increased variety of human organism as a whole system: Fever is a primitive immunological response that has had a long phylogenetic history. The widespread occurrence of fever, an energetically extensive phenomenon, is further support for the hypothesis that fever is adaptive defense mechanism and beneficial to the infected host at the most cases. Many are the studies which mention the positive effects of fever in different situations. In terms of complex-dynamic systems theory, pyrogenic reaction constitutes part of human complexity and diversity, as enables the organism to copy with hostile environment (for example, infectious agent). Also, the administration of antipyretics and the sequential fever's suppression possibly interferes with normal immune development of the brain leading to neurodevelopmental disorders, such as autism, in certain genetically and immunologically predisposed individuals. There are reports about the use of antipyretics, even paracetamol, on the incidence of autism (especially of regressive type). Probably, paracetamol is not responsible for the growth of the disorder as an etiological factor (reductionism, linear approach), but the suppression of fever mechanism is (systemic, nonlinear approach) (Duffell 2001; Mackowiak 1994).

Fever in autistics

Literature data indicate that probably there are differences in susceptibility to various infections between normal and autistic children. In particular, studies have shown that autistic children have statistically significant fewer fevers compared with normal children. In addition, autistic children tend to have more chronic problems (e.g., gastrointestinal symptoms) compared with normal children. This might suggest that many autistic children have total or partial loss of the body's ability to develop first-line mechanisms, such as febrile reaction, and thus easily pass in the second and third level defense mechanism lines, such as the occurrence of chronic symptoms or the occurrence of infections without fever. On the other hand, clinical case reports have suggested that behaviors of some children with autism spectrum disorders may improve

with fever and return to their “autistic state” afterwards the febrile incident. This phenomenon may represent the organism dynamicity and plasticity of these children. It has been already hypothesized that possibly there are two subgroups of autistic children, one of the autistics with the possibility of developing fever and the other of autistics with the absence of febrile incidents (Megremi 2013). If it is real and given that fever is an energy-consuming mechanism, those autistic individuals who do not develop febrile incidents are probably trying to save energy in order to adapt and survive in an evolving environment hostile to them and autistic children who develop fever are at a very critical stage in evolutionary terms, where it is very important not to lose the defense mechanism of fever development. Consequently, the possibility of fever development or not, represents the increased or decreased diversity, respectively, of autistic child as a whole system. According to health definition in relationship with variety (diversity) of human organism, autistic individuals that have not the possibility of developing high fever incidents are “under restriction/limitation” and may not be able to recover from the disorder. If it is so, new therapeutic and/or preventive perspectives for autism may be opened.

The concept of self-reference in autism and mirror neurons

It is understood that in autistic disorder the concept of self-reference is missing. Autistic people do not self-report (this typical withdrawal from the environment), thus interrupting the cyclical relationship of cause and effect and leading to the emergence of behavioral deficit in the fields of sociality and communication.

Of course, stereotypies or even self-injuries sometimes make up a person’s desire to self-excite in the monotonous environment created by him/her (Lewis & Kim 2009). In this way, self-reference in autism is not absent, but has a clearly disadvantaged form. The same conclusion is drawn by the observation that autistic children have an increased threshold of pain (Tordjman et al 2009).

The most frequently reproducible finding in functional brain magnetic resonance imaging of autistic persons is the reduced activation of the brain area associated with the perception of humans as compared to that of perception of objects as well as the disorder in the activation of the mirror neurons, which makes the autistic person incapable of assessing the intentions, purposes, desires, emotions, beliefs and the faces of others, resulting in a disorder in their social interaction (failure to activate the fusiform gyrus) (Ramachandran & Oberman 2006; Oberman et al 2005).

Mirror neurons are activated when the person observes someone else’s actions, as well as when he/she performs the same actions. This leads to the disadvantageous self-reference in the autistic person.

The system of mirror neurons is considered to provide the individual with a simple neural mechanism for understanding the actions, thoughts and emotions of others, having already processed his/her own relevant experiences through the system itself and the process of internal imitation. Internal imitation allows the person to predict the intentions of the other person (the theory of mind) (Dapretto et al 2006).

The concept of connectivity in autism (from reduced connectivity to reduced communication)

The concept of “connectivity” runs through autistic disorder from macroscopic to microscopic level, in an upwards/downwards causality model (Megremi 2015).

Connectivity in autism at macroscopic level (macro-connectivity)

At clinical level, autism is a neurodevelopmental disorder that have implications in cognitive impairments, sociability impairments (especially reciprocal social interaction), impairments in communication (verbal and non-verbal), restricted interests and stereotypes behaviors. Autistics do not interact with others, so it is noticed an interruption in circular causality and feedback between the organism and its environment. The concept of circular causality is one of the most important features of balance in biological relativity. Autistics are no more open systems as they don't exchange energy and information across their boundaries with the environment.

Connectivity in autism at microscopic level (macro-connectivity)

Synaptic disorder in autism

Genetic studies show that 80% of the high-risk genes for autistic disorder affect the level of synapses, resulting in the synapses being considered the possible anatomical and functional substrate of the autistic disorder (these are the specific areas where neurons communicate with each other) (Minshew & Williams 2007).

Neurotransmitter disorder in autism

A main disorder in autism is the disturbed levels of neurotransmitters (serotonin, dopamine, epinephrine, norepinephrine, acetylcholine, glutamic acid and GABA). Neurotransmitters are the communication molecules that are released at the presynaptic level and guarantee the communication of different areas of the brain with each other, and between brain and other systems of organism. (Kato et al 2013; Megremi 2014).

Imaging and EEG findings of connectivity disorder in autism

Neuroimaging and electroencephalographic studies show that the connection of brain areas with each other is made in an abnormal way, resulting in poor acquisition and transfer of information leading to the onset of autistic disorder (Just et al 2004; Vissers et al 2012; Peters et al 2013). In particular, connectivity patterns in autism include long-distance under-connectivity and local over-connectivity of the frontal cortex. It has been proposed that the deficits in autism are a result of a reduced integration of information due to this under-connectivity and impaired communication between different brain regions. Consequently, a current model proposes autism as a developmental disconnection syndrome.

Disorder in the connection between the nervous and digestive systems in autism

Autism is a polygenetic developmental neurobiological disorder with multiorgan system involvement, though it predominately involves central nervous system dysfunction.

Gastrointestinal problems have been implicated in many people with autism and there is a possible link between the gut and autism pathogenesis. Disruption of tight junctions leads to intestinal hyperpermeability (the so-called “leak gut”) which is implicated in the pathogenesis of diseases such as autism. Indeed, the severity of the disorder is positively associated with the severity of the digestive system symptoms, which has led to the hypothesis that inappropriate communication in autism between these two systems is an etiopathogenetic factor of the disorder (Adams et al 2011; Megremi 2014).

Sleep disorder in autism

Sleep problems presented by autistic people are yet another expression of connectivity disorder in autistic disorder, as sleep is critical for the satisfactory communication between brain areas and optimal synaptic functioning (Kotagal & Broomall 2012).

Oxytocin in autism

The positive effect of oxytocin administration in autistic people (Young & Barrett), as well as the knowledge that oxytocin is positively involved in the development of close personal and social ties (Crespi 2016), further suggest that the concept of connectivity dominates in autistic disorder.

Based on all of the above, it appears that connectivity disorder characterizes autism both at a high-microscopic level (phenotype) and at a lower level (genetic, molecular, etc.). The reduced/impaired connectivity at lower-scale in autism refers to reduced communication/socialization as an emergent property at the higher-macroscopic scale in autism. When cells-molecules-networks-systems in the brain or elsewhere in the body cease to be connected, then persons cease to communicate.

The concept of abundance in autism

It is hypothesized that autism represents an accelerating metabolic state of the organism. So, in autism the organism as a whole system, in order to cope with perturbations and maintain its stability, increases feedback control mechanisms. Constant influence or strength of perturbations results in interlocked positive feedback loops, additional resource demands and system overdevelopment and enrichment (macrocephaly – which constitutes increased brain volume – and increased neurotrophic and other growth factors may represent such manifestations). But, “grow now, pay later”: finally, exhaustion of system regulatory feedback mechanisms takes place and system performance is reduced (autistic behavioral symptoms emerge).

Autism as an anabolic process

Macrocephaly (Sacco Gabriele & Persico 2015), *elevated levels of BDNF and other neurotrophic factors* (Bryn et al 2015), *megalosomy and obesity* (Zuckerman et al 2014), *elevated levels of leptin* (Ashwood et al 2008) and *testosterone* and the increased incidence of autism in *males* (Baron-Cohen et al 2011) are indicative of increased anabolic activity in autism.

In particular, macrocephaly possibly suggests neurons overdevelopment, impaired of their pruning and abnormal neural connectivity. Also, children with severe autism and aggression express higher levels of these neurotrophic factors and these findings do not extend to patients to mild-to-moderate autism, providing a biochemical correlate of phenotypic severity. It is interesting that neonatal level of these factors is decreased and possibly are accelerated afterwards (macrocephaly also observed 1 or 2 months after birth). This may indicate impairments of neuroplasticity.

Is autism an anabolic state where overdevelopment results in exhaustion of feedback loops and subsequently reduced system performance?

Abundance prenatal environment and autism

High-fat diet (Krakowiak et al 2012), parental obesity, maternal diabetes (Sullivan, Nousen & Chamlou 2014), elevated levels of androgen in mothers of autistic children (Kosidou et al 2016) and *high doses of folic acid* in pregnancy (Beard, Panser & Katusic 2011) have been correlated with an increased incidence of autism.

Abundance postnatal environment and autism

Artificial feeding of the infant with cow's milk (albeit modified) (Schultz et al 2006) is associated with a faster rate of increase and an increased incidence of autism compared to suckling infants. Autism is correlated with monoamine disorder (serotonin, catecholamines). *Multivitamin* dietary supplements (Zhou et al 2013) (popular in children over the past decades) are a potential factor for the disorder of metabolism of these substances.

This, combined with the fact that autism has a higher incidence in developed countries than in under-development countries (Elsabbagh et al 2012) and that it is also observed in families with a higher socio-economic status (Thomas et al 2012), could lead to the hypothesis that autism “is run through” by “abundance” at all levels, in the sense of the presence of increased resources and energy (Megremi 2015). Autism may be represent adaptive metabolism increase program and a “thrifty-less”, “over-supply” phenotype, originated from enriched early-life metabolic and nutritional environment, either maternal or the childish itself. However, as with lack, over-supply can also lead to a disorder. Also, in other words, some cases of autism may represent another offspring phenotype of mothers exposed to “toxic” western life style, with high fat diet consumption and reduced exercise activity. If it is so, it is of great importance for early-life nutritional preventive programs for pregnant women and children to be carried out, given that windows of plasticity close early during human development.

In this case, the human body as a holistic system is exhausted by the sustained positive feedback cycles due to increased resources and energy, resulting in the emergence of autistic behavior:

1) The person withdraws, does not want social interaction because it creates sensory (visual, acoustic, tactile, etc.) “overload” which he/she cannot manage. It is thought that people with autism might be living in “a world changing too fast”. They can't follow what is happening around them, so they withdraw from their surroundings

(Gepner & Feron 2009). Thus, he/she chooses to react monotonously and uniformly in an environment where the variety of stimuli causes anxiety (i.e. abundance leads to lack).

2) Reacts intensely to sensory stimuli until he/she produces a self-destructive behavior (see self-injuries) seeking more and more stimulation (abundance leads to an increasing need for stimulation/hyper-sensitive case).

Hypo-sensitive cases are under-reactive to stimuli pertaining to the five senses and are often qualified as “sensory-seeking”, meaning they often create or generate their own sensory experiences either for pleasure or to block out other unpleasant stimuli.

Conversely, hyper-sensitivity cases are over-reactive to stimuli pertaining to the five senses and they can be easily overwhelmed by incoming sensory information (“intense world syndrome”) (Markram 2007). The environment can be terrifying at times because loud or sudden noises feel physically painful to hyper-sensitive individuals (Kern 2006; Watling 2001).

Many individuals with autism spectrum disorder experience both extremes in the same sense; they may be hyper-sensitive at one point in time and hypo-sensitive at another (concept of heterogeneity). Hyper- and hypo-sensitivities may disrupt the quality of life and disrupt the ability to live comfortably and learn. An individual can suffer from hyper-sensitivity in any particular sense: one can be disturbed by the stimulus or fascinated by the stimulus. The fascination appears to exert a calming effect. Many individuals like to spin or gaze at certain items and lose themselves in the stimulus. Others are so sensitive to stimuli that it interferes with daily living. The feel of their clothing may be unbearable. The typical method of treating hyper- and hypo-sensitivities would be by a course of either desensitization or stimulation. However, in individuals with autism, the sensitivities may alternate between hyper and hypo. These inconsistencies in responses to the environment pose many challenges for designers who design for people with autism, as it is difficult to design for both sensitivities.

NEUROPSYCHOLOGY THEORIES ABOUT AUTISM

THEORY OF MIND

Theory of mind refers to the ability of an individual to recognize the mental states of others, including beliefs, desires, intentions, imagination, and emotions.

Individuals with ASD do not understand that other people have thoughts and that those thoughts may be different from their own (mind-blindness). So, all verbal messages are taken literally, which demonstrates why individuals on the spectrum often treat others “like objects”, since the individual is not able to recognize a mind in them, and may indicate a lack of self-consciousness. Unlike neurotypical children, children with ASD do not understand the concept of deception, the idea that someone might possess incorrect information or false beliefs, or that a person’s expression or body language can indicate how they are feeling. In other words, the individual may have difficulty reading and relating to others.

As a result, without a Theory of mind the behaviour of others may come off as confusing, complicated and unpredictable.

Also, theory of mind has demonstrated potential as a severity index in autism: Better theory of mind is associated with improved behaviour towards social rules, better social interaction skills and increased language use and it is particularly useful in discriminating level of support needed in high-functioning children.

THEORY OF EXECUTIVE DYSFUNCTION

Executive function is an umbrella term for functions such as planning, working memory, impulse control, inhibition and mental flexibility, as well as for the initiation and monitoring of action.

The set of cognitive control processes that included in the term of executive function mainly supported by the prefrontal cortex, which regulates lower level processes (e.g. perception, motor responses) and thereby enables self-regulation and self-directed behaviour toward a goal, allowing us to break out habits, make decisions and evaluate risks, plan for the future, prioritize and sequence our actions, and cope with novel situations.

Many individuals with autism are thought to lack certain executive functions that control cognitive processes, such as concentration, planning, cognitive flexibility, and attention. In addition, this population also show more deficits in shifting attention, sustained or selective attention, response inhibition and working memory. ASD can also present an executive dysfunction in monitoring, a poorer performance on preparatory processing, a deficit in verbal fluency and an inadequate function in concept formation when the performance is compared with the control group. These interpretations are further supported by findings that patients with frontal lobe lesions also exhibit symptoms of perseveration and the inability to shift attention and autistic subjects do perform badly on tests of executive function, such as the classic Wisconsin card sorting test or the Tower of Hanoi planning task.

Poor executive functions lead to trouble reorienting attention from one task to another, poor impulse control, disorganized and inflexible thoughts or actions, and inappropriate, out-of-the context behaviour. This impairment would also be the origin of stereotyped and repetitive behaviours, “which would not be correctly governed by an executive or supervisory system”.

WEAK CENTRAL COHERENCE THEORY

One of the theories thought to explain unusual attention to details, a common symptom among individuals with ASD, weak central coherence refers to a bias toward local or piecemeal information rather than global or configurational processing or in other words it is about enhanced local processing and weak part-whole integration. Weak central coherence involves the inability by people with ASD to integrate details into a meaningful whole and their unusual focus on parts rather than the whole. This is why individuals with ASD often focus on extraneous details and are unable to think about things cohesively. Put simply, weak central coherence is the failure to see the big picture. Without central coherence, individuals lack the ability to interpret emotions

based on facial expressions. Abnormal attention to detail may also explain distress over even the smallest changes in the physical environment. In language, some higher-functioning individuals with ASD understand the meanings of individual words but struggle to understand the meaning of complete sentences or they have issues discerning irony, metaphors, or mere jokes. In addition, Weak Central Coherence Theory may also provide insight to the amazing sometimes ability of some individuals with autism to focus on details, but also still be unable to consolidate numerous pieces into a meaningful whole.

GESTALT THEORY

The Gestalt theory is used to understand how individuals organize the stimuli they are presented with and how one organizes their perceptions into a coherent whole. The Gestalt theory emphasizes that the whole of anything is greater than the sum of its parts.

The ability to look at an object as a whole, not just as individual pieces, poses another cognitive processing issue for people with ASD in particular.

According to Bogdashina, a typical brain “fills in the gaps” and “predicts” the final picture. When an individual with ASD is expected to process many stimulations simultaneously, he or she may find it difficult to “break” the whole image or situation into meaningful parts. In contrast, the individual may focus on the pieces that grab their attention the most and he lacks Gestalt perception (the term “Gestalt” tries to refer to a holistic perception, but not, as it may seem, to the integration of all the details in a whole). Put simply, they may not see the forest for the trees. Besides the weak central coherence perception, Gestalt theory points out that individuals with ASD have inability to integrate details into a meaningful whole, focus on parts rather than the whole and memory is often stored as an unprocessed, uninterpreted image.

SENSORY INTEGRATION THEORY

Sensory integration theory is the process that refers to the detection, integration, organization, and use of the sensory information that helps a person interact with his or her environment. People whose sensory input is not organized or integrated in the brain have sensory integrative dysfunction. As a result, the environment often causes the individual to feel confusion, irritation, or an inability to participate and act properly.

Individuals with ASD often have abnormal responses to incoming sensory information from the surrounding environment or they have deficits in sensory integration due to the inability to process information from several senses at once. This maybe manifested through being hyper-sensitive to stimuli or being hypo-sensitive (under-reactive) to stimuli. Rapid shifting of attention between two different stimuli is difficult, and abnormal sensory processing can cause individuals with ASD to demonstrate unusual behaviors. Hypo-sensitive cases appear to be under-responsive, as if certain sensory information goes unnoticed or certain senses are impaired. Hypo-sensitive cases are often qualified as “sensory-seeking”, meaning they often create or generate their own sensory experiences either for pleasure or to block out other unpleasant stimuli. Conversely, hyper-sensitive cases are over-responsive to sensory

stimuli. Children with hyper-sensitivity can be easily overwhelmed by incoming sensory information. Loud or sudden noises feel physically painful to hyper-sensitive individuals. Also, a common occurrence among people with ASD is the inability to use all of the senses at one time and when attempting to use more than one sense, sensory overload occurs. Sometimes these individuals need an “anchor” for their environment: “I had to feel something that stood still, something anchored, in a world that had suddenly become totally unpredictable”. Individuals with ASD are often slow in shifting focus between visual stimuli and auditory stimuli. One individual on the spectrum reported a similar dilemma in that he was unable to use more than one sense at a time: “Most people have a mind like a flashlight, with an area of high focus, and a large area of partial awareness; my mind is more like a laser pointer, that highlights only a single small dot”.

INTENSE WORLD SYNDROME & RELATIVE THEORIES

According to this theory, autistics suffer from excessive neuronal processing that may render the world painfully intense for them. The progression of the disorder is proposed to be driven by overly strong reactions to experiences that drive the brain to a hyper-preference and overly selective state, which becomes more extreme with each new experience and may be particularly accelerated by emotionally charged experiences and trauma. This may lead to obsessively detailed information processing of fragments of the world and an involuntarily and systematic decoupling of the autistic from what becomes a painfully intense world. The autistic is proposed to become trapped in a limited, but highly secure internal world with minimal extremes and surprises.

In accordance to this view is that people with autism might be living in a “world changing to fast”: they can’t follow what’s happening around them, so they withdraw from their surroundings. This is due to Multi-system Brain Dis-connectivity-Dis-synchrony, defined as an increase or decrease in functional connectivity and neuronal synchronization within/between multiple neurofunctional territories and pathways. If the brain receives too much sensory information, the acting self might easily look under-responsive but the thinking self would feel overwhelmed. Recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electrophysiological studies support these hypotheses.

FLOW THEORY

Flow state is the mental state in which a person performing an activity is fully immersed in a feeling of energized focus and enjoyment. In other words, the state of concentration is so focused that it amounts to absolute absorption in an activity. The term “flow” describes optimal experiences that are among the most enjoyable in human life and such experience may emerge in any situation or place in which there is an ongoing activity, as well as when there are clear goals, immediate feedback, and good balance between skills of a person and the challenge of the activity.

When people are in a flow state, they shift into a common mode of experience when they become absorbed in their activity. This mode is characterized by a narrowing of the focus of awareness, so that irrelevant perceptions and thoughts are filtered out;

by loss of self-consciousness; by a responsiveness to clear goals and unambiguous feedback; and by a sense of control over the environment it is this common flow experience that people adduce as the main reason for performing the activity.

The experience of flow has an intrinsic relation with the situation, and particularly with the interplay between personal characteristics and the features of the contextual surround: provided that a balance and match is realized between high individual's skills and high contextual challenges.

Flow theory makes a favorable impression in assistive technology methodology design and the accomplishment of flow state is very important also for the self-actualization of autistics and it increases their self-esteem. So, it is a target when designing for autistics.

MONOTROPISM & STIMULUS OVERSELECTIVITY

Monotropism is a cognitive strategy posited to be the central underlying feature of autism. A monotropic mind is one that focuses its attention on a small number of interests at any time, tending to miss things outside of this attention tunnel.

Murray et al. propose that strategies for the way attention is used is normally distributed, and to a large degree genetically determined, between those with a broad use of attention, and those who concentrate attention on a small number of interests. Those at the tightly focused end of this spectrum are those diagnosed as on the autism spectrum. The social interaction, the use of language, and the shifting of object attention are all tasks that require a broad attention, and are inhibited by a narrow use of attention.

Monotropism also suggests a reason for the sensory integration difficulties found in the accounts of autistic people, as they suggest there is a 'hyper-awareness' of phenomena within the attention tunnel, but hypo-sensitivity to phenomena outside of it. The recognition of others may only occur if connected to the fulfilling of interests that the autistic individual has, otherwise the existence of others may not be registered at all. A monotropic focus leads to a fragmented view of the world, and from such a viewpoint it is exceptionally hard to make sense of social interactions, leading to potentially both apparent and real 'theory of mind' difficulties.

Lovaas, Schreibman, Koegel and Rehm first described the phenomenon whereby focus is directed to one aspect of an object or event whilst other aspects are discriminated, or ignored as stimulus overselectivity or tunnel vision.

The concept of stimulus overselectivity in autistic children was first tested by instructing each child to press a lever as soon as three different stimuli were presented at the same time (i.e., a light, a sound, and a touch). When he/she pressed the lever, the child was rewarded with a piece of candy. Later, in the testing condition, the three aspects of the complex stimulus were presented individually. The results showed that the children pressed the lever when only one of the three stimuli were presented. For example, a child would press the lever when a light was presented, but he/she did not press the lever when the sound was presented alone nor when the touch was presented alone. Lovaas and his colleagues argued that during the initial learning phase, the

autistic child attended to only one of the three aspects of the complex stimulus rather than all three aspects.

The idea responding to only one of many aspects or dimensions of an object may make it difficult for the autistic child to learn about his/her world. For example, if a child is being taught to differentiate between a bottle and a glass, the child may attend or focus on the texture or color (a highly prominent aspect) rather than the shape. In this case, the child will experience much difficulty attempting to differentiate.

Whilst we do not know why autistic individuals have this selective focus, it is possible that they are born with overdeveloped senses which require an advance filtration and focus on one aspect to ensure that there is not an overload. In support of this ability to discriminate is the apparently augmented ability to concentrate.

To help autistic individuals in understanding and navigating the world certain steps could be helpful. These include:

- Increase connections with other people through the child's interests: 'start where the child is'.
- Allow them to pursue their own interests, and build understanding that way.
- Improve understanding in order to correct false or partial connections.
- Make tasks more attainable by decreasing the number and complexity of them.
- Make tasks and connections more meaningful.

Also, it is important to help autistic individuals direct their attention to relevant aspects of an object or the environment. For example, when teaching an autistic child to select an orange from a bag of apple and pears- the child should be instructed to attend to color and texture. In contrast, when teaching the child to a vehicle in a car park, the child should direct his/her attention to the color and shape.

The focus should not be just on the autistic person's behaviors, skills or understandings: it is vital – and rewarding – for those around them to put in work to understand their perspectives, too.

SOCIAL LEARNING THEORY

The social learning theory of Bandura emphasizes the importance of the observing and modeling the behaviors, attitudes, and emotional reactions of others or by other means such as imitation. Bandura (1977) states: "Learning would be exceedingly laborious, not to mention hazardous, if people had to rely solely on the effects of their own actions to inform them what to do. Fortunately, most human behavior is learned observationally through modeling: from observing others one forms an idea of how new behaviors are performed, and on later occasions this coded information serves as a guide for action". Social learning theory explains human behavior in terms of continuous reciprocal interaction between cognitive, behavioral, and environmental influences.

The component processes underlying observational learning are:

- Attention, including modeled events (distinctiveness, affective valence, complexity, prevalence, functional value) and observer characteristics (sensory capacities, arousal level, perceptual set, past reinforcement).
- Retention, including symbolic coding, cognitive organization, symbolic rehearsal, motor rehearsal).
- Motor reproduction, including physical capabilities, self-observation of reproduction, accuracy of feedback.
- Motivation, including external, vicarious and self-reinforcement.

Principles of social learning theory:

- The highest level of observational learning is achieved by first organizing and rehearsing the modeled behavior symbolically and then enacting it overtly. Coding modeled behavior into words, labels or images results in better retention than simply observing.
- Individuals are more likely to adopt a modeled behavior if it results in outcomes they value.
- Individuals are more likely to adopt a modeled behavior if the model is similar to the observer and has admired status and the behavior has functional value.

There is impaired social learning in autism: autistics do not interesting in other people or maybe they perceive them like objects – not persons.

MULTIPLE INTELLIGENCE THEORY

Learning styles have a great impact on how individuals learn or process information given to them. Multiple intelligences, including spatial, linguistic, logical-mathematical, bodily-kinesthetic, musical, interpersonal, intrapersonal, existential and naturalistic, are factors in determining how individual sees and process the surrounding environment. Observing children with autism in many environments and gaining feedback from family members, teachers, and those closest to them is helpful in determining their multiple intelligences and learning style strengths.

There are nine at least official types of intelligences, as developed by Howard Gardner in the late 1970s to the early 1980s. The theory of multiple intelligences challenges the standard psychological approach to intelligence; there is a single intelligence and it can be measured by IQ or another sort answer test. The theory is based on evidence from differing sources claiming that human beings have the ability to have a number of intellectual capabilities. The theory of multiple intelligences has evolved over time. Gardner originally proposed that there were seven intelligences; linguistic, logical-mathematical, spatial, musical, bodily-kinesthetic, interpersonal (social), and intrapersonal (understanding self) intelligences. A few years later, Gardner added the naturalistic intelligence as a newly identified intelligence. Gardner has reviewed the evidence and identified the existential and pedagogical intelligences as potential additions to the multiple intelligence theory. Using evidence from brain research, human development, evolution, and cross-cultural comparisons, Gardner considered each intelligence as an addition to multiple intelligence theory and he explained that there are three main conclusions of the theory of multiple intelligences. The first, all human beings have the full range of intelligences. The second is that no

two people have the same combination of intelligences. Gardner explained that even identical twins will not have the same intelligences because all individuals have different experiences in life. The third is that having a strong intelligence does not guarantee that someone will act intelligently. These conclusions support the evidence that an individual will not have a single intelligence, rather a combination of intelligences. Each of the intelligence have their own distinct characteristics that individuals may use to create products and solve problems relevant to their environment they live in. The following is a general overview of the multiple intelligences:

Linguistic Intelligence

This intelligence consists of individuals who demonstrate strength in the language arts of speaking, writing, reading and listening. These learners connect best with word meaning and order, noticing sounds, rhythms, and inflections. Individuals with a preference for verbal or linguistic intelligence learn best with reading, writing, memorizing dates, and thinking in words.

Logical-Mathematical Intelligence

The logical-mathematical intelligence includes individuals who display an aptitude for numbers, reasoning, and problem solving. These learners' strengths include problem-solving, math and patterns.

Spatial Intelligence

The intelligence of spatial awareness allows for individuals to have an ability to recognize and manipulate large-scale and fine-grained spatial images. These individuals learn best visually and organize their environment spatially. Maps, charts, pictures, and lists help visual learners accomplish tasks and problem solve.

Bodily-Kinesthetic Intelligence

Individuals who experience learning best through activities like games, movement, and hands-on tasks. These learners can use a part, or the entire body, to create products or solve problems.

Musical Intelligence

This intelligence includes individuals who learn well through songs, patterns, rhythms, instruments and musical expression. They are sensitive to rhythm and pitch and often have the ability to sing and play instruments. Musical learners' strengths include remembering, producing, and making meaning of patterns of sounds.

Intrapersonal Intelligence

Intrapersonal intelligence, also known as self-intelligence, is an intelligence that encompasses those who are especially in touch with their own feelings, values, and ideas. Intrapersonal learners learn best when working alone, reflecting, and setting goals.

Interpersonal Intelligence

Interpersonal intelligence, or social intelligence, are individuals who are noticeably people oriented and outgoing; doing their learning cooperatively in groups or with a partner. They are sensitive to moods, feeling, temperaments, and motivations. Individuals have the ability to notice distinctions among others and potentially read intentions and desires of others.

Naturalistic Intelligence

Naturalistic intelligence includes those who love the outdoors, animals, and field trips. This learner will pick up on subtle differences in their organic environment. Strengths are distinguishing plants, animals, cloud configurations, and mountain, as well as recognizing birdsongs, or whale calls.

Multiple Intelligence Theory and Autism

Multiple intelligences are useful in discovering strengths in learners with autism. The most common intelligences in autism are spatial (visual) intelligence and bodily-kinesthetic intelligence. Individuals with autism most often have more skill in visuospatial processing and rote memory skills. Learning through pictures is a major strength for children with autism, as well as strengths in the musical intelligence are commonly found in those with autism. Individuals with autism can have strengths in other areas of learning intelligences, but most commonly in visual intelligence and least common is the intrapersonal intelligence. As Gardner said, the autistic child is prototypical example of an individual with impaired intrapersonal intelligence; indeed, the child may not even be able to refer to himself. At the same time, such children may exhibit remarkable abilities in the musical, computational, spatial, mechanical and other non-personal realms.

Using the learning style strengths of children with autism assist in teaching skills of regulating emotions, building communication skills, and engaging in reciprocal social interactions. The learning needs of children with autism can be encouraged through the use of their learning strengths of multiple intelligences and learning styles. As Rudolf Dreikurs noted “we can build only on strength, not on weakness”. Knowing learning styles is helpful in understanding the client’s preferred and most successful way of learning, while also encouraging social interest by means of promoting social and emotional reciprocal interactions. As practitioners gain a better understanding of learning styles in their client’s with autism, it provides strategies to enhance the child’s learning potential.

BASIC PRINCIPLES RIGHTFULLY GOVERNING THE DESIGN OF TOOLS IN AUTISM

Principle of Individualization

The principle of individualization arises from the concept of heterogeneity as previously developed.

There is a diverse classification in clinical phenotypic expression of autism. There are children who will never speak and children who acquire academic skills (of high functionality).

There are children who get easily bored, so the interaction and stimulation must be high in order to maintain their attention, and others who are disturbed by the complexity entailed by the simultaneous presence of sounds, pictures and/or tactile stimuli.

Also, the same individual may exhibit differences in his/her abilities and behavior between days.

Therefore, tools must be dynamic in order to compensate for changing patterns of development and the contradictory responses of autistic individuals.

Principle of Complexity or Unpredictability

The principle of complexity arises from the idea of the lost complexity of the human body as a holistic system, as previously developed.

In autism, the human body as a holistic system has lost its complexity and behaves in a uniform and predictable manner. The aim is to restore the individual's complexity during interaction with his/her environment and learn the concept of accepting the unpredictable governing the real world.

For example, a tool that was designed to learn the autistic individual how to cross the road safely, should include several different scenarios (a road without traffic lights, a road with traffic lights, green, red and orange traffic lights, intersection of two or more roads, presence of other pedestrians, animals and so on) in order to train the individual to the increased variety of situations which he/she may face.

Principle of Escalation or Gradation

It is well known the impaired ability of autism spectrum disorder subjects to deal with multiple actions at the same time (Hilton et al 2014). This deficit represents the lost of complexity of the human organism as holistic system and it probably derives from a sensory overload, which he/she can't manage (ideas of lost complexity and abundance as previously developed).

The complexity that will be provided for learning should be escalated, i.e. gradually enriched, so that it can be accepted by the autistic individual and thus the latter being trained. That is, the picture of the world, when we use a tool on the autistic individual, should initially be abstract and gradually become more complex (in proportion to the receptivity of each individual) until it reaches the complexity of realistic situations, because the lack of flexibility and imagination, the rigid behavior and increased anxiety the autistic shows when facing new challenges are known.

In the previous example, it is understood that the original scenario would be to learn to walk on the sidewalk, then how we behave at an intersection with no traffic lights and no pedestrians or cars and gradually enrich the educational work.

Principle of Controlled Variability and Flexibility

The tool should give the complexity of the situation to be learned/managed the possibility either to increase (if the procedure learning progresses) or decrease (if it does not progress).

For example, in a road environment, according to the above example there should be the possibility for objects, persons and/or colors to be added or removed, depending on the learning stage.

Principle of Familiarity

The autistic person has an excellent resistance to unfamiliar experiences, as previously analyzed. Thus, the basic principle of designing tools for this category of individuals is that the tools must include activities or programs familiar to them.

For example, if the autistic child knows only blue and red, in designing a tool/application on learning a safe road crossing, when the concept of car is introduced, it must be red or blue and not another color. If, for instance, the child needs to wear glasses or headphones, they must resemble something with which the child has already come in contact from previous experiences.

Principle of Repeatability

The tool must provide the possibility of repetition, as autistic individuals learn better in well-structured environments through practices repeated in a ritually stereotypical manner.

This principle exploits positively the capacity of autistics to stereotype and emanates from the concept of reduced complexity in autistic disorder.

Principle of Generalization

An effective tool/application should satisfy the principle of generalization. Generalization is the capacity to enable the newly-acquired abilities of autistic individual in the real world. The satisfaction of the generalization principle is a criterion of the tool's effectiveness in this case. For example, if the aim of learning with the tool was the autistic individual to learn to say "hello" when meeting a person, the fulfillment of the principle would be the autistic individual to say "hello" when entering a room and someone is there.

In autistic disorder the ability of generalization lacks, as there is a deficit in theory of mind.

Principle of Self-control

It would be important the tool to enable individuals to watch themselves performing tasks in which they have been trained.

This will contribute, as has been analyzed, to the activation of mirror neurons (whose defectiveness in autistic disorder is significant) through imitation, to the optimization of the autistic individual's self-report and eventually to the generalization, i.e. the transfer of the acquired behavior/skill to the real world and environment. For example, video self-modeling which is an intervention that participants watch themselves in videos in which they accurately perform a targeted skill, has been evaluated with individuals with autism to teach a variety of social, communication and functional skills (Lee et al 2017; Tsui & Rutherford 2014; Ayres & Langone 2005).

The Human Factor

The human factor when using tools to acquire skills (especially with regard to social communication, emotional stimuli, imitation, eye contact) is necessary so that the “autistic individual does not become more autistic”.

The trainer who, with his/her voice and/or gestures, guides, encourages or is simply present at the more advanced stages of education and the presence of peers are deemed necessary throughout the learning procedure through the tool.

When children worked in pairs, they were significantly more likely to demonstrate improvements in learning compared to children who worked individually (Parsons & Mitchell 2002). Furthermore, following this analysis, the technology-autism person-family-clinician interaction rather than technologies-person interaction would be the main focus area in designing tools for autism (Aresti-Bartolome & Gracia-Zapirain 2015).

TOOLS/TECHNOLOGICAL APPLICATIONS THAT HAVE SO FAR BEEN APPLIED TO AUTISM SPECTRUM DISORDERS

The tools/technological applications that have so far been applied to autism spectrum disorders can be classified into the following categories:

Mixed reality games

In mixed reality games, artificial elements (computer-created elements) are integrated into the real world. Virtual environments simulate the real world as it is or create completely new worlds, and provide experiences that can help patients understand concepts as well as learn to perform specific tasks, which can be repeated as often as required. Furthermore, virtual environments are better suited for learning than real environments since they remove competing and confusing stimuli from the social and environmental context (principle of escalation or graduation), manipulate time using short breaks to clarify to participants the variables involved in the interaction processes and allow subjects to learn while they play (principle of familiarity). The realism of the simulated environment allows the child to learn important skills, increasing the probability to transfer them into their everyday lives (principle of generalization).

This technology is aimed at cognitive rehabilitation, offering through virtual reality safe repetitive environments where children learn rules and skills. There they

can act through “avatars”, i.e. visual characters, within structured social circumstances in which they can practice many times, finding more and more flexible solutions. For example, the first objective of one of the games developed for people with autism spectrum disorders was to recognize the expressions and “body language” in other virtual characters of the game. Subsequently, the second objective was the ability to chat in the canteen of the school and ultimately the interaction with other children in a festive gathering (Fengfeng & Tami 2013).

Other objectives can be everyday life skills such as how to cross the road or explore an environment. Similar virtual socialization games have been developed in people with high functioning disorder or Asperger syndrome.

In autism spectrum disorder, mixed reality can help us to understand how children with autism are challenged by a sensory overload and aversion to a variety of visual and tactile stimuli. In general, virtual environments have been shown to be helpful in training people with autism spectrum disorders, always in combination with classical interventions (Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Bellani et al 2011; Parsons & Mitchell 2002; Herrera Jordan & Vera 2006; Kandalaf et al 2013; Robins Dautenhahn & Dickerson 2009; Georgescu et al 2014; Strickland 1997).

Robots

Robots are used both for social skills and for acquiring new cooperative skills. Robots show predictable behavior, produce controlled social situations and interact with persons in a simple manner. This makes people with autism spectrum disorder feel less anxious by making social situations less complex. “Social” robots can be combined with other interventions and have been shown to be useful and to improve repetitive behaviors and limited interests in people with autism spectrum disorders (Vanderborght et al 2012; Yun et al 2017; Zheng et al 2016). However, cooperation with people is always necessary in the use these applications.

Special applications (Dedicated applications)

These are technological tools designed for computers, tablets or mobile phones, such as alternative communication tools. These applications are not specific to autism spectrum disorders, since they are mainly aimed at communicating through images and sounds. These applications are widely accepted because they are simple to use as they work with everyday concepts and objects (Delano 2007; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015). An image or a combined image with sound is usually used as a communication medium. Including the human component in systems is considered essential. In other words, another person must take part in the system, thus obliging autism subjects to communicate.

More complex applications can be a story narration and interactive dialogues that encourage the child to participate. In addition, through these applications a child can practice in linguistic elements of the spoken language and their significance, depending on the use of speech, prosody, etc (Delano 2007; Aresti-Bartolome & Garcia Zapirain 2014; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015; Murdock et al 2013).

More modern applications use visual communication with the examiner and the speed of the child's response to the tests as mandatory parameters in the practice of cognitive skills in autism spectrum disorders, as well as in measuring the effectiveness of the intervention.

What principles do modern technological for autism applications/tools fulfill?

Computers and other technological communication tools can be useful in autistic children with moderate/severe impairment in social interplay. At these children human interaction can be so disruptive that learning is not possible. These children respond well to structure, explicit, consistent expectations and challenge provided by computers (Delano 2007). Consequently, it is obvious that computers fulfill well the principles of repeatability, familiarity and escalation/gradation.

Virtual reality environments (which can act through “avatars”) can be safe, repetitive and can illustrate scenarios which can be changed to accommodate various situations that may not be feasible in a given therapeutic setting with space limitations. Virtual reality makes it possible to create safe environments where autism spectrum disorder subjects can learn rules and repeat the tasks. Interacting, also, with avatars, where social situations are replicated enables patients to work on these situations and find more flexible solutions. Furthermore, virtual reality applications may provide experiences that can help patients to understand concepts as well as to learn how to perform specific tasks, which can be repeated as often as needed. Malleability and flexibility, controllability, replicability, modifiable sensory stimulation, and the ability to pragmatically individualize intervention approaches and reinforcement strategies are their advantages (Kandalaf et al 2013; Lahiri, Warren & Sarkar 2011; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2014, Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015). Consequently, principles of individualization, complexity, exaltation/gradation, controlled variability/flexibility, familiarity and repeatability are achieved in virtual reality environments, but, according to some researchers, generalization (transfer of learned through virtual reality systems abilities into every day real-life situations) is not so strong (Bekele et al 2013; Saiano et al 2015).

Robotic systems may provide a simplified, safe, predictable and reliable environment and can engage autistic children in simple interactive activities, such as turn-taking or imitative interactions. Robot can have simple human features, pleasant appearance and relatively predictable movements. Furthermore, as a three dimensional physical being – enables a physical engagement of a nature that is not possible with, for example, computer image or virtual character. For some children, the robot’s simple movements and facial expressions encourage the development of basic imitation and turn taking skills and for other children (more impaired) the robot simply encourage tactile and playful explorations which by itself encourages sharing and communication with other people. So, the interaction with robot in autism is a multimodal interaction, where the complexity of interaction can be controlled, tailored to the need of the individual child and gradually increased. As the autistic child can touch and gaze the robot, this touching and gazing behavior has been found to generalize from robot to co-present adults. Furthermore, in some cases, robot can be used to mediate interaction with another child using the robot as a social mediator (Robins, Dautenhahn & Dickerson 2009).

It is obvious that robots fulfill the principles of individualization, complexity, escalation, controlled variability, familiarity, repeatability and partly generalization. However, it is not clear if any beneficial effects during the robotic session are still observable outside the clinical/experimental context (Pennisi et al 2016). Finally, although robots are an effective tool, we should not forget that collaboration with people is always needed in therapy or treatment (principle of “human factor”) (Cruz et al 2017; Aresti-Bartolome & Garcia-Zapirain 2015; Vanderborght et al 2012).

It seems that the most difficult principles to fulfill in designing for autistic people are the principles of generalization and self-control, as these relate to the most nuclear (central) features of autistic disorder. This is probably the challenge for designers in the field of autism today.

In general, it can be said that the more of the above principles a tool fulfills, the more effective it is in the sense of achieving functional autonomy of the autistic person.

Through this study it is shown that holisticity (the lack of which is a major feature of the autistic view of the world) and interdisciplinarity are the key to design for autistic people. It became apparent that the behavioral characteristics of the particular disorder are also associated with the epidemiological, clinical, laboratory and phenotypic characteristics of the disease. This holistic view can be used to draw conclusions that can contribute to more effective design for autistic people today.

Conclusions

In this study we are attempting to see how concepts “running through” the autistic disorder, as they result from the medical and systemic view of the disease, can be used to formulate principles that is fair to govern to the design of tools for autistic people, so that the population under study to obtain an acceptable level of functionality, autonomy and safety. Furthermore, we saw how principles of “Design For All / Universal Design” and neuropsychology theories about autism could help in this direction.

It is shown that holisticity/wholeness (the lack of which is a major feature of the autistic view of the world) and interdisciplinary are the key to design for autistic people. It became apparent that the behavioral characteristics of the particular disorder are also associated with epidemiological, clinical, laboratory and phenotypic characteristics of the disease. This holistic view can be used to draw conclusions that can contribute to more effective design for autistic people today.

We hope this study provides some insight into the experiential world of autistic children and the principles can contribute to make a bridge between scientists and design research community.

ΚΕΦ. 13 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ/ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ

Περίληψη επιστημονικού έργου

1. Επιστημονικές δημοσιεύσεις

Δημοσιευμένα άρθρα (published full articles): 4 δημοσιευμένα πλήρη άρθρα
(3 ξενόγλωσσα και 1 ελληνικό)

Δημοσιευμένες περιλήψεις (published abstracts): 6 δημοσιευμένες περιλήψεις
(6 ξενόγλωσσες περιλήψεις)

2. Επιστημονικές ανακοινώσεις/ομιλίες (oral/poster presentations, talks)

22 προφορικές ή/και αναρτημένες ανακοινώσεις, ομιλίες:

3 ομιλίες (1 ομιλία στα αγγλικά και 2 στα ελληνικά)

19 προφορικές ανακοινώσεις (13 ξενόγλωσσες & 6 στα ελληνικά)

Στον ακόλουθο πίνακα φαίνεται η ανάλυση του επιστημονικού έργου:

Πίνακας 1: Συνολικός αριθμός επιστημονικών δραστηριοτήτων

	ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΑ	ΣΥΝΟΛΟ
Πλήρη άρθρα	3	1	4
Περιλήψεις σε περιοδικά	6	-	6
Ανακοινώσεις	13	6	19
Ομιλίες	1	2	3
ΣΥΝΟΛΟ	22	9	31

Επιστημονικές δημοσιεύσεις

Δημοσιευμένα άρθρα (Published Full Articles)

Ξενόγλωσσα

2013

1. Megremi ASF. (2013). Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? *Medical Hypotheses* 80:391-398.

2014

2. Megremi ASF. (2014). Autism Spectrum Disorders through the lens of complex-dynamic systems theory. *OA Autism* 2(1):10.

2018

3. Megremi ASF. (2018). An “Abundance” Phenotype Hypothesis for Autism. *Journal in Advances in Medicine and Medical Research* 26(7):1-14. Article no. JAMMR.41138.

Ελληνικά

2011

4. Μεγρέμη Α. (2011). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: Μια ολιστική προσέγγιση. *Ομοιοπαθητικά Νέα, Homeo News, Περιοδική έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Ομοιοπαθητικής Ιατρικής, Μάρτιος-Μάϊος '11, Τεύχος* 20:21-23.

Δημοσιευμένες Περιλήψεις σε Περιοδικά (Published Abstracts)

- 1) Megremi A. (2013). Fever as a predictive factor in the autism spectrum disorders. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 5; 3:51 ISSN: 0975-0851.
- 2) Megremi A. (2016). Autism: A Disorder Related to the Capacity to Love. *Cogent Medicine, Pediatrics* 3: 1265203, pp.105-106.
- 3) Megremi A, Darzentas I. (2017). Basic principles rightfully governing the design of tools in aautism: a physician’s perspective. *Eur J Pediatrics* 176:1536.
- 4) Megremi A. (2017). Autism as a “Narcissistic Disorder”: Social Implications. *Cogent Medicine* 4: 1408251, pp.51-52.
- 5) Megremi A, Darzentas J. (2018). The Concept of Self-Reference in Autism. *Cogent Medicine* 5: 1544190, pp.73-74.
- 6) Megremi A, Darzentas J. (2019). Neuropsychology Theories that could Help ASDs Caregivers and Designers to Understand the Disorder: A Review. *Cogent Medicine* 6: 1694205, pp.78.

Επιστημονικές ανακοινώσεις (Oral/Poster Presentations)

2012

- 1) Μεγρέμη Α. (2012). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: Μια ολιστική προσέγγιση. 50^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 1-3 Ιουνίου. Abstract No AA0078.

2013

- 2) Megremi A. (2013). The role of fever in the autism spectrum disorders: A holistic approach. 27th International Congress of Pediatrics IPA Poster Presentation A-555-0010-00368.

2014

- 3) Megremi A. (2014). Autism spectrum disorders and Complex Systems Theory. 6th Excellence in Pediatrics Conference 4-6 December. Abstract No PP015.

2015

- 4) Megremi A. (2015). Has the human organism lost its complexity in autism spectrum disorders? Some new aspects. 4th Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health. March 19-22. E-poster presentation. Abstract No16.
- 5) Megremi A. (2015). Do Autism Spectrum Disorders Represent an “Over-Supply” Phenotype? Some Implications. European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse 17-20 September. Abstract No 240.
- 6) Megremi A. (2015). Autism: From Impaired Connectivity to Impaired Communication: An upward/downward Causality model in ASDs. 7th Excellence in Pediatrics Conference 10-12 December. Abstract No 122.
- 7) Μεγρέμη Α. (2015). Αυτισμός και θεωρία πολύπλοκων συστημάτων. 41^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 10-13 Ιουνίου. Abstract No 365.
- 8) Μεγρέμη Α. (2015). Συστημική θεώρηση των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού. 53^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 29-31 Μαΐου. Abstract No AA028.

2016

- 9) Μεγρέμη Α. (2016). Δύναται να αποτελεί ο πυρετός προγνωστικό παράγοντα στην αυτιστική διαταραχή; Διατύπωση μιας υπόθεσης. 42^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14 Μαΐου. Abstract No 202.

- 10) Μεγρέμη Α. (2016). Αυτισμός: ένας φαινότυπος «αφθονίας». 54^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 17-19 Ιουνίου. Abstract No AA028.
- 11) Megremi A. (2016). Towards a systems theory understanding of autism spectrum disorders. 28th International Congress of Pediatrics 17-22 August. Abstract No 217.
- 12) Megremi A. (2016). Autism: a disorder related to the capacity to love. 8th Excellence in Pediatrics Conference 8-10 December. Abstract No 77.

2017

- 13) Megremi A, Darzentas J. (2017). Basic Principles rightfully governing the design of tools in autism: a physician's perspective. European Academy of Pediatrics Congress and MasterCourse 12-15 October. Abstract 177.
- 14) Megremi A. (2017). Autism as a "Narcissistic" Disorder: Social Implications. 9th Excellence in Pediatrics Conference 7-9 December. Abstract No 172.

2018

- 15) Megremi A, Darzentas J. (2018). The Concept of Self-reference In Autism. 10th Excellence in Pediatrics Conference. 6-8 December. Abstract No 194.

2019

- 16) Megremi A, Darzentas J. (2019). Basic principles rightfully governing the design of tools in autism: a physician's perspective. 29th International Congress of Pediatrics IPA 17-21 March.
- 17) Megremi A. (2019). Autism: a disorder related to the capacity to love. 29th International Congress of Pediatrics IPA 17-21 March.
- 18) Μεγρέμη Α, Δαρζέντας Ι. (2019). Σχεδίαση εργαλείων/εφαρμογών στον αυτισμό: Βασικές αρχές. 57^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 14-16 Ιουνίου Abstract AA028.
- 19) Megremi A, Darzentas J. (2019). Neuropsychology Theories That Could Help ASDs Caregivers & Designers Understand the Disorder: A Review. 11th Excellence in Pediatrics Conference 5-7 December. Abstract No 174.

2020

- 20) Μεγρέμη Α, Δαρζέντας Ι. (2020). Η συμβολή της νευροψυχολογίας στην κατανόηση του αυτισμού. 58^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 25-27 Σεπτεμβρίου, που πραγματοποιήθηκε διαδικτυακά. Abstract AA021.

2021

- 21) Μεγρέμη Α. (2021). Ο ανθρώπινος οργανισμός ως πολύπλοκο δυναμικό σύστημα. 59^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 15-17 Οκτωβρίου, που πραγματοποιήθηκε υβριδικά. Abstract AA016.

Ομιλίες (Talks)

2012

- 1) Μεγρέμη Α. (2012). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: Μια ολιστική προσέγγιση. 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ομοιοπαθητικής Ιατρικής. 11-13 Μαΐου.

2013

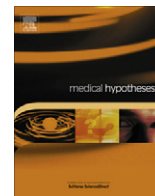
- 2) Megremi A. (2013). Fever as a predictive factor in the autism spectrum disorders. 4th World Congress on Bioavailability and Bioequivalence: Pharmaceutical R&D Summit. May 20-22.

2019

- 3) Μεγρέμη Α. (2019). Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό. Ελληνική Εταιρεία Ομοιοπαθητικής Ιατρικής 6^ο Θερινό Σχολείο, 28-31 Αυγούστου.

2021

- 4) Μεγρέμη Α. (2021). Ο ανθρώπινος οργανισμός ως δυναμικό σύστημα. 27^ο Θερινό Σχολείο-Συνέδριο «Δυναμικά Συστήματα και Πολυπλοκότητα» ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος 19-24 Ιουλίου 2021. Υπεύθυνος Καθ. Β. Κωνσταντούδης. Διαδικτυακή διοργάνωση.



Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders?

Amalia S.F. Megremi*

Ilion Socio-Medical Center, General University Hospital "Attikon", Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 July 2012

Accepted 5 January 2013

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) display such a marked increase in recent decades that researchers speak of "epidemic outbreak" of the disease. Although the diagnostic framework has been expanded and thus more disorders now fall within the autistic spectrum, no one disputes the increased incidence of autism in modern societies, making it a major public health problem.

On the other hand, heterogeneity is a major feature of the disorder, both in terms of the etiopathogenesis as well as to the phenotypic expression, natural history and evolution.

Consequently, there is considerable research interest in determining factors which are etiopathogenetically, prognostically, preventively or/and therapeutically associated with the disorder.

Literature data indicate that probably there are differences in susceptibility to various infections between normal and autistic children. In addition, some autistic children show improvement in the characteristics of their autistic behavior during febrile incident and repression of fever (through antipyretics) might be associated with the onset of autistic disorder. Since fever has been associated with mental illness since the time of Hippocrates already and the presence of fever is associated with a favorable outcome in various pathologic conditions, it is assumed that there are probably two subgroups of autistic children: those who have the possibility to develop acute febrile incidents and those who develop acute incidents without fever. If this is the case, it is important to know whether there are differences between the two subgroups in various biological markers (cytokines/chemokines, autoantibodies), neuroimaging findings, personal and family history of these children (use of drugs, vaccinations, history of autoimmunity, etc.) and, if the first subgroup consists of autistic people of higher functionality and better outcome, or not.

If such a classification is real, is there a possibility for the fever to be used as a predictor of the autistic disorder outcome and of whether that person will achieve an acceptable level of functionality in the future? If there are positive answers to these questions, are autistic children, who develop fever, at a very critical stage in evolutionary terms, where it is very important not to lose the defense mechanism of fever development and thus must use the fever repression methods (antipyretic drugs for example) with caution and chariness?

If it is confirmed that autistic children with high fevers are of higher functionality, it is possible for preventive intervention programs to be developed where children are exposed to the least possible chemical drugs intervention (antipyretics, antibiotics, etc.) or even selective vaccination.

Further experimental, epidemiological and clinical studies are necessary to investigate the above.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Definition of autistic disorder

Autism is a severe neurodevelopmental disorder which does not constitute a specific disease, but a syndrome of characteristic behavior problems. Autism is usually diagnosed between 18 and 30 months, although it has been shown that deficits in communication, socialization and playing are there since the age of 6–12 months [1–3].

A category of autistic children called "regressive" is often recognized, in which children develop normally until a certain age and then lose skills they had attained (regress, step back) or show an inhibition on their further psychokinetic development [4].

Incidence of autism

Autism has increased in recent years and, as characteristically mentioned, it has reached the magnitude of an "outbreak" [5–7]. It is debated whether this is a true increase and not factitious, attributed to the expansion of diagnostic criteria, the improved recognition methodology and the awareness of parents and doc-

* Tel./fax: +30 2105769620; mobile: +30 6974727728.

E-mail address: asmegremi@yahoo.gr

tors, resulting in the recognition of increasingly more mild cases as well as of children who were considered mentally retarded. However, no study has questioned the really increased incidence of the disorder, which can not only be the result of diagnostic and classificatory capacity [8–10].

Past studies of the 1960 reported incidence of 4.5 cases per 10,000 (1:2200). Using the diagnostic criteria DMS-III (1980), the incidence was found ranging from 1.2 to 15.5 per 10,000 (<1:700), while using the diagnostic criteria DMS-IV, the incidence was found ranging from 0.4 to 6 per 1000 [11].

It is believed today that the incidence of autistic disorder is 4 per 1000 children (1:250), while the whole autistic spectrum's is 6–11 per 1000 (1:150–1:100), according to 2007 reports of the Center for Disease Control and Prevention [12,13].

The MMRW 2009 reports that in 2006 the incidence of autism was estimated in 1% or 1 child on average per 110 children in 11 autism diagnosis units (range 1:80–1:240).

Etiology of autistic spectrum disorder

It is a disorder whose etiology and pathogenesis are largely unknown or unspecified. A variety of genetic, epigenetic and environmental factors have been implicated, but no one can claim the exclusive etiopathogenetic dominant role in the disorder [3,14–20]. It surely is a complex and multifactorial disease and the most prevailing opinion is that it is a neuro-immune disorder [21–23]. On the other hand, its phenotypic expression is highly heterogeneous and includes disorders of higher cortical functions in humans affecting communication and sociality, but with varying graduation in each individual [2,3], and coexistence with other nerve (e.g., convulsion, hyperactivity and attention disorders, etc.) and extra-neural onsets (e.g., gastrointestinal problems) [24–26]. Finally, the natural course of the disorder is heterogeneous in itself, with undetermined prognosis and treatment [27,28].

Treatment of autism spectrum disorders

Early identification of children with this problem is crucial in the treatment of autism spectrum disorders for early intervention when the brain still retains its “plasticity” [29]. The fact is that there is no known cure for autism and no cure is suitable for everyone. Treatment of autistic disorders is primarily educational. Treatment's goals include assistance in the development of functional skills and maximization of child's potential as well as abatement of the various pathological behaviors that affect negatively functionality. Early, intensive, structured and targeted educational interventions as well as additional rehabilitation treatments (e.g., occupational therapy, speech therapy) are required. The therapeutic intervention should begin early, sometimes without waiting for the final diagnosis, which may delay, and be intense [30]. Pharmacotherapy may be used in selected cases to improve behavioral disorders. In particular, the drugs used are methylphenidate to reduce hyperactivity and attention deficit, antidepressants and haloperidol to reduce obsessions, stereotypes and aggression as well as anxiolytics and antiepileptic drugs if there are specific indications. The choice of the appropriate drug should be careful and the dose adjusted gradually, given the serious side effects, especially in cases of chronic administration [31,32]. Recently, selective serotonin reuptake inhibitors have been used and the results are under investigation [33]. In addition, the families of autistic children often apply to alternative forms of treatment, biological (e.g., supplements of vitamins and micronutrients) or non-biological (chiropractic, craniosacral therapy, yoga, massage, reiki, etc.) [34].

Consequently, there is considerable research interest in determining factors that may be etiopathogenetically, prognostically, preventively and/or therapeutically associated with the disease.

Is there a correlation between fever and autistic disorder?

Is it possible for the fever to be connected with autism? In principle, at theoretical level, the answer is yes.

1. The prevailing view today is that autism is a neuro-immune disorder. The febrile reaction is also orchestrated by the brain through complex immunological settings and therefore it constitutes an expression of neuro-immune mechanism of the organism too [35–38]. This means that both autism spectrum disorders and pyrogenic reaction are networks of dialogue and communication between the two primary systems of the body, nervous and immune, and share common linguistic tools (cytokines and other intercommunication molecules).
2. On the other hand, locus coeruleus seems to be critical in regulating fever, as inactivating the region reduces the fever response in animal models. Neurons in the locus coeruleus project widely to and receive projections from many regions in the brain, including areas of the hypothalamus directly involved in mediating the fever response [39]. Perhaps most intriguingly, activation of the locus coeruleus correlates with many of the functions that go awry in autism: attention and focus, emotional regulation and the ability to form and change interactions with the environment [40]. Changes in locus coeruleus activity – perhaps through fever-instigated hypothalamic regulation – could produce interesting influences on autistic behaviors. What do these data tell us about potential treatments for autism? [41]. Is there a unified treatment for autism and fever? All these suggest a possible target for further investigations.
3. It has recently been shown that paracetamol produces analgesia by potentiating cannabinoid receptors the brain [42]. There is a similarity in the effect of paracetamol and cannabinoids. Cannabinoids and paracetamol both have an analgesic action and lower body temperature [43,44]. Blockage of cannabinoid receptor 1 (CB-1) completely prevents the analgesic activity of paracetamol. The endocannabinoid system plays an important role in the development of the central nervous system and its activation can induce long-lasting functional alterations [45,46]. Use of cannabis (an exogenous cannabinoid) in the still-maturing brain may produce persistent alterations in brain structure and cognition. Animal models have revealed the danger of both cannabis abuse and exposure to cannabinoid drugs during brain development [47]. CB-1 receptors are in cerebellum, hippocampus, and the basal ganglia, which are areas in the brain implicated as dysfunctional in autism. Modulation of CB-1 cannabinoid receptors could trigger autism by interrupting normal brain development. Importantly, the hypothalamus is particularly enriched with CB-1 receptors, especially in the lateral hypothalamic area and preoptic anterior nucleus, the latter being critically implicated in thermoregulation [48,49]. Furthermore, individual with autistic disorder have reduced pain sensitivity or an abnormality in the pain expression [50]. It is proposed that excessive brain opioid activity could explain the apparent pain sensitivity of autism and contribute to or even determine the pathogenesis of autism. The non-selective opiate antagonists nalgtrexone and naloxone have been reported to have beneficial effects on autistic symptoms including stereotypes, social withdrawal and productive speech [51]. There are also apparent symptom similarities between autism and opiate addiction or behavioral states following administration of opiate and opioid agents in animals.

If it is so, it is possible a unified pathogenesis and therapy for two situations, autism and fever, who are apparently unconnected.

4. Fever is Known to be an extremely energy-intensive primordial immune response with a long phylogenetic process, which makes it an adaptive evolutionary mechanism [37,52,53]. However, autistic disorder in terms of evolutionary biology is an adaptive mechanism of the organism in response to a harsh environment too (thrifty phenotype hypothesis) [54]. The autistic person that does not “spend” energy to interact with others or to learn new ways of his reaction to the environment can represent a bioenergetic economy model to the maximum extent in order to survive as a system (“spent less, live longer”) [55,56].

Thus, the existence of a correlation between fever and autism is reasonable.

Does the autistic child have fewer febrile incidents compared with the normal child?

Until today autistic children lived in home under restricted circumstances thus less exposed to infections. However, nowadays modern autistic treatment require the autistic children to participate in specially designed educational programmes and additional rehabilitation therapies (e.g., occupational therapy, speech therapy) and particularly in groups, a fact that results in crowding with other children and in their exposure to infections [29].

Literature data indicate that probably there are differences in susceptibility to various infections between normal and autistic children.

In particular, studies have shown that autistic children have statistically significant fewer fevers compared with normal children [57].

In addition, autistic children tend to have more chronic problems (e.g., gastrointestinal symptoms) compared with normal children, or that they are at higher risk for certain types of infections (infections of the genitourinary system) and at a lower risk for others (infections of the respiratory system) [58–61].

This might suggest that many autistic children have total or partial loss of the body’s ability to develop first-line mechanisms, such as febrile reaction, and thus easily pass in the second and third level defense lines, such as the occurrence of chronic symptoms or the occurrence of infections without fever.

On the other hand, studies have shown that autistic children have high levels of antibodies against Heat Shock Protein 90 compared with healthy control subjects and to individuals with autoimmune diseases [62]. This argues for the existence of autoimmunity in autism and the possible relationship between disease, autism and the use of antipyretics. One of fever’s beneficial effects is expressed through the heat shock proteins which have increased expression in fever, while antipyretics lead to a reduction of them [63,64]. Heat shock proteins are part of a more primordial ontogenetic adaptive mechanism against the thermal stress and fever, as a newer evolutionary mechanism, uses them to produce its positive effects [65].

It has already been hypothesized that people who have weakened immune mechanism (people suffering from chronic diseases, autoimmune, neurodegenerative, etc.) are not able to have a high fever or that the febrile reaction they develop after exposure to infectious agents extremely low [66,67]. It is like they are protected somehow, as their body tries to conserve energy for the treatment of chronic disorder [68].

Interesting studies have been investigating the phenomenon of fever in another social cognition disease, comparable to autism, schizophrenia [69–71]. Specifically, study showed that pneumonia

in schizophrenics was rarely accompanied by fever [72] and elsewhere showed that schizophrenics had a significant higher incidence of subclinical bacterial infection compared with control groups [73].

Improvement of autistic behavior by fever

There are clinical reports that the behavioral of autistic children is improved during a febrile incident. These reports began to appear in the 1980’s and continue to reproduce until today [74–78].

Zimmerman et al. at the Kennedy Krieger Institute made the first study to investigate behavioral changes during fever in children with autism spectrum disorders. The results are that an improvement was noted in 83% of the symptoms listed in the Diversion of Behavior Scale (including sentimentality, stereotyped behaviors, hyperactivity and unintelligible speech) during fever compared with controls.

J. Miles at the University of Missouri was led to the same results after a detailed study based on questionnaires addressed to parents of autistic children [79]. He says that more than 35% with autism spectrum disorder improve the characteristics of autistic behavior during fever. In fact, he mentions that autistic children with specific behavioral and neurological symptoms, such as hyperactivity, hypotony and symptoms of the autonomic nervous system, such as tolerance of pain and auditory hypersensitivity, showed improvement during fever.

Explanations concerning the effects of fever in children’s behavior with autism spectrum disorders may involve interactions between systematic immune responses and cortical neurobiological mechanisms including:

- The neurobiological effects of selected proinflammatory [80] and/or inflammatory cytokines, which have been found to be increased in the cerebrospinal fluid (absence of fever) and in post-mortem brain tissue preparations of individuals with autism [81] and can be produced during different phases of the febrile response.
- The nerve synapses function modification secondarily caused by the changes in body temperature, which in turn affects the speed of nerve conduction at synapses [82].
- The modification of dynamic neural networks as a result of changes in intracellular contact and the genes that influence it [83].
- The increased production of other, related to stress, proteins such as thermal shock proteins during fever, which can modify the energy consumption and mitochondrial activity [84].
- The stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis leading to changes in the production of neurotransmitters and interaction between them. It should be proved that each of these mechanisms has an impact on behavioral changes of individuals with autism spectrum disorders and this will stimulate research towards potential therapies targeted to these biological pathways [85,86].

Some findings of clinical and basic research indicate that improvement of autistic children’s symptoms during fever could be the result of the influence of fever in the noradrenergic locus coeruleus neurons of the brain [79].

Locus coeruleus seems to be critical in the regulation of fever as, neutralizing this region in experimental models, the febrile response is also reduced. The activation of the locus coeruleus, like the cerebral cortex, is associated with several of the dysfunctions encountered in autistic disorder, such as attention, concentration, emotional balance and the ability to interact with the environment.

The fact that the behavior of at least some autistics improved during febrile suggests that this extensive neural network of the noradrenergic locus coeruleus is functionally intact and reverts from a “sleeping” state in an alertness state again. That is brain neural networks in these individuals retain some kind of plasticity and choose, on grounds not entirely known today, being in a state of latency (of low metabolism or complete inactivity – this may be an energy saving).

Other researchers suggest that fever increases cerebral blood flow for nutrients and cooling, which can improve well-being and performance in persons whose cerebral circulation is compromised. The obvious inference is that fever may improve speech and social behavior in autistic children largely by increasing brain blood flow [87].

Additionally it is suggested that autism is associated with increased glutamate level in brain and that fever may be able to alter glutamate levels in the brain and may therefore be able to impact on the symptoms of autism. More study on this possibility is clearly warranted [88]. Furthermore, acetaminophen (that is fever suppression) may provoke autism symptoms via oxidative stress and neurotoxicity [89].

Of course, it should not be overlooked that there are literature reports of autistic behavior deterioration during or after an infection [90], or that the regression to autistic disorder is associated with the presence of infection, especially in children with preexisting pathology [91].

Positive effect of fever in mental illness

The notion that fever may be associated with a favourable outcome in mental illness has existed since ancient times. Hippocrates noted the useful effect of fever to epilepsy and Galinos quoted the treatment of a patient suffering from melancholia after a crisis of quartan fever [92]. During the 18th century, physicians sought for patients to be affected by malaria in order to cure their madness. In the 19th century “fever-therapy” became popular and doctors like Maudsley and Esquirol were its supporters. In 1917, Austrian psychiatrist Julius Wagner Von Jauregg announced the discovery of treatment for neurosyphilis (the last stage of systemic syphilis) with fever from malaria. Having noticed that some patients with syphilis got better after an attack of malaria and that syphilis was rare in areas where malaria was common, he deliberately infected thousands of syphilitic patients with malaria. Approximately 10% of the population was infected with syphilis and neurosyphilis was responsible for approximately 2500 deaths per year and about 1/5 of all admissions to psychiatric hospitals. Jauregg's idea to use neurosyphilis as a fever treatment emerged after his observation that a psychiatric patient recovered after an erysipelas incident (bacterial skin infection). At a time when less than 1% of patients with syphilis got better, this treatment achieved remission of the disease and brought the Nobel Prize in Physiology or Medicine to Wagner-Jauregg in 1927 [93,94].

Dr Dennis Stevens, a professor of medicine at Washington University, mentions that “there is evidence that, in some cases, treatment for fever can increase the chances of septic shock”. Drugs that inhibit fever seem to interfere with the physiological mechanisms that regulate the body's response to infection, possibly with fatal results [95].

Furthermore, experimental studies in rats showed that rats that suffered a bacterial infection early in life had blunted corticosterone responses to the stressor and were remarkably protected from the depressive symptoms compared to controls [96]. These data may suggest that early-life infections (and the possible fever that accompany them) should be dealt with caution. It is clear that many other clinical studies should be done to clarify such a hypothesis.

Fever is often associated with increased survival or favourable outcome

Clinical observations confirm the beneficial effects of fever and the adverse reactions of antipyretics on the infections' outcome. In a retrospective study of 218 patients with gram negative bacillemia, Bryant et al. observed a positive correlation between maximum temperature on the day of bacteremia and survival [97]. In another study, Weintin et al. reported increased survival in patients with spontaneous bacterial peritonitis and temperature above 38 °C [98].

Children with chickenpox who took acetaminophen (paracetamol) had longer time to final scabbing of skin lesions compared with the control group receiving placebo [99]. Fever may be used as nonspecific treatment of influenza. Conversely, treating common cold with aspirin, an increase in proliferation rate of the virus is induced. Indeed, adults that were infected by rhinoviruses had acute nasal symptoms and suppression of antibody response in blood serum when treated with antipyretic therapy (aspirin or acetaminophen). On the other hand, influenza viruses, which infect the whole body, are better developed at temperatures slightly below body temperature, whereas at 40 °C they are destroyed after 12–24 h. So, it's not surprising that if the fever is suppressed in mice infected with influenza virus, their disease is extended [100–102].

In addition, the severity infection by poliovirus has been shown to be greater in children who had repressed fever and had received antipyretics. Children suffering from malaria were found to have decreased plasma clearance by plasmodium if they had received antipyretic treatment than those who had not received. Experimental models that were infected with influenza A and *Shigella sonnei* and had received antipyretic drugs had significantly increased disease duration. Finally, there are many references on the use of non steroid anti-inflammatory and the development of invasive streptococcal infections, especially of necrotic peritonitis and the occurrence of empyema after pneumonia in children.

Elderly patients with community-acquired pneumonia, who had not fever and leukocytosis, displayed seven times higher mortality compared with patients of the same features but with the presence of fever and leukocytosis in the peripheral blood. Another study has shown that only 50% of elderly veterans with community-acquired pneumonia had fever. Similarly, another study has shown that only 45% of 81 elderly people with community-acquired pneumonia had fever. These observations have been confirmed by repeated clinical studies and demonstrate that apyrexia is a poor predictor of pneumonia and a weak immune system marker. On the other hand, it supports the view that pyrogenic reaction ceases to exist significantly in elderly patients compared to younger people, confirming the decline of the immune system with the age. Thus, the overall mortality from pneumonia in the elderly is, according to studies, at 30%, while in younger people is at 10% [103].

In addition, studies have shown that children with febrile convulsion, when the body temperature onset of convulsions was below 39 °C, were 2.5 times more likely to have convulsions in the path of the same infection and 3 times more likely to experience febrile convulsions in following infection, compared with children who at onset of convulsions had a body temperature above 39 °C. Furthermore, the subsequent risk of apyretic convulsions or epilepsy, although small, appeared only in the first group of children, i.e. those with a body temperature at onset of febrile convulsions below 39 °C. The explanation given that the occurrence of febrile convulsions is a genetically determined feature and that each child has its own threshold as to the temperature limit in which to create this “expansion” of the nervous system with the appearance of convulsions. So, as lower fevers are more

frequent than the highest, children with low temperature threshold in convulsions are likely to have more frequently attacks of convulsions. However, this view does not explain why these children have a higher incidence of epilepsy later. It can be assumed that strong pyrogenic reaction is a strong predictor of immune system and weak pyrogenic reaction reflects the presence of weak defense mechanism, by progressing enfeebled, is eventually driven (and with the contribution of other environmental and/or genetic factors) in the presence of apyretic convulsions or epilepsy. That is, epilepsy in this case represents an adaptive mechanism that best serves the energy needs of the organism when it has lost the ability to display pyrogenic reaction [104].

It is stated elsewhere [105] that hyperthermia is associated with the improvement of colitis in experimental animals through the expression of Heat shock protein 70, which is known to have cytoprotective effects or the dissolution of pancreatic cancer cells also through the pathway of protein thermal stress.

Finally, the presence of fever in childhood asthma exacerbation has been associated with favourable outcome [106], which is consistent with the theory of health levels [66], where the presence of fever reflects the strength of satisfactory body response. Specifically, a study in pediatric population with asthma exacerbation has shown that febrile children had shorter hospital stays and milder attack. The children who were transferred to the intensive care unit were afebrile, despite severity of the attack and severity of radiographic findings was higher in the afebrile children compared with febrile.

A very recent meta-analysis indicates that exposure of young children to common infections – along with the fever that accompany them (like those with which they come into contact in the monitoring of the nursery), has a protective effect against the development of acute lymphoblastic leukemia later in their life. This is consistent with the hygiene hypothesis. Essentially, infections in childhood create a wide variety of immune system reaction, which is then able to tackle harmful effects [107].

Suppression of fever (by administration of antipyretics) and Autism

Fever's suppression weakens or eliminates processes that have been developed over thousands of years in order to protect against bacterial and other infections. Immunological mechanisms in the central nervous system are part of this protective mechanism. The administration of antipyretics possibly interferes with normal immune development of the brain leading to neurodevelopmental disorders, such as autism, in certain genetically and immunologically predisposed individuals. These effects can occur in early infancy/childhood or even in intrauterine life, when immune system is rapidly growing and evolving and therefore highly vulnerable. The infection of a pregnant mother is a risk factor for neurodevelopmental disorders of her child, including autism. It has been shown in mice that maternal exposure to infectious agents modifies the levels of proinflammatory cytokines in fetal environment, including the brain. It is speculated that these changes have a significant effect on the developing brain. Indeed, some of the studies concern animals; however observations from these studies constitute the starting point for equivalent investigation in humans.

There are reports about the use antipyretics, even paracetamol, on the incidence of autism [especially regressive type] [108–110]. These studies showed that the acetaminophen use after measles–mumps–rubella vaccination was significantly associated with autistic disorder when considering children 5 years or less, after limiting cases to children with regression in development and when considering only children who had post-vaccination sequ-

lae, adjusting for age, gender, mother's ethnicity, and the presence of illness concurrent with measles–mumps–rubella vaccination. Others [111] argued it for some methodological issues. However, it seems that the association is not by chance.

Furthermore, it is suggested that children liable to autism have sulfation process impairment [109,112]. Sulfation is the main detoxification way of the organism from the acetaminophen in children under the age of ten years old. Consequently, use of acetaminophen in children predisposed to developing autism, whose ability to detoxify acetaminophen may be critically impaired, it is probable that lead to increased blood levels of acetaminophen after therapeutic doses of acetaminophen are administered and cause autistic behavior, according to researcher's opinions. It is hypothesized that acetaminophen may induce autism through oxidative stress and neurotoxicity in susceptible individuals [113–115].

On the other hand, use of acetaminophen seems to relate to autistic disorder via one more pathway: cannabinoid receptors in the brain. It has been shown that acetaminophen produces analgesia by potentiating cannabinoid receptors in the brain and these cannabinoid receptors have been implicated in the pathogenesis of autistic disorder [116].

Additionally, children with autism have immune system dysregulation. Antipyretics may suppress normal immunological reaction in the brain causes autism in some children [110] and furthermore, recent study showed that prophylactic administration of paracetamol may be interfere with immunological response (via reduced production of several vaccine antibodies) [117].

It should be noted that paracetamol interferes with the levels of interleukin IL-6, as well as with the release of tumor necrosis factor TNF α in the same proinflammatory cytokines that are essential for brain development [118]. The use of antipyretics to suppress fever leads to increased mortality in rabbits suffering from bacterial infection [119] and to increased influenza virus replication in ferrets [120].

There are also increasing reports on the harmfulness of antipyretics in infections' treatment [121,122].

At this point it is important to mention that increasing reports documenting the association between paracetamol use and increased prevalence and severity of asthma in children and adults [123,124]. Asthma and autism are quite similar (in terms of etiology, phenotypic heterogeneity, epidemiology, lack of definitive therapy, etc.) [125]. Probably, paracetamol is not responsible for the growth of these two disorders as an etiological factor, but the suppression of fever mechanism is, if we want to have a systemic view of human diseases.

Hypothesis

There are probably differences in susceptibility to various infections among normal children and those with autism spectrum disorder, as well as differences in their reactions to the various immunological stimuli.

Based on the literature data: (1) improving autistic behavior during fever, (2) that suppression of fever may lead to autism, (3) previous reports on fever and mental illness and (4) the febrile situations associated with a favorable outcome, it is hypothesized that there are two subgroups of autistic children (among other autism subphenotypes that have been described to date), one of the autistics with the possibility of developing fever and the other of autistics with the absence of febrile incidents, and that autistics with potential development of fever are of better prognosis than those without. Moreover, it was reported that fever is an energy-consuming mechanism and those autistic individuals who do not develop febrile incidents are probably trying to save energy in order to adapt and survive in an evolving environment hostile to

them. Consequently, autistic individuals that have not the possibility of developing high fever incidents may not be able to recover from the disorder.

If there is such a classification, are there differences between the two groups as for the individual/family history (use of drugs in the pregnant mother or autistic child, such as antipyretics, antibiotics, vaccinations, family history of autoimmunity, etc.), the various biological markers (cytokines/chemokines, autoantibodies, etc.), or neuroimaging features? Moreover if such a classification is real, may fever be used as a predictor of the outcome of autistic disorder and of whether that person will achieve an acceptable level of functionality in the future? If there are positive answers to these questions, are autistic children, who develop fever, at a very critical stage in evolutionary terms, where it is very important not to lose the defense mechanism of fever development and thus must use the fever suppression method (antipyretic drugs) with caution and chariness?

It is important to make long prospective studies in order to investigate which of the children belonging to autism spectrum disorder develop fever (are the ones with sever deficits or those autistics with high functionality?), the height of fever, the type, severity and the treatments of infections that every autistic group develops, as well as what is prospectively the development of children with autistic disorder and febrile incidents.

Conclusion

If the observations and concerns that have been exposed are confirmed by experimental, epidemiological and clinical studies, the development or not of fever in autistic children may become a predictor of evaluation of the disease outcome. In addition, if it is confirmed that autistic children developing high fevers are of higher functionality it is possible for preventive intervention programs to be carried out, where children are expose to the least possible chemical drugs intervention (antipyretics, antibiotics, etc.) or even selective vaccinations. Furthermore, should a pregnant woman avoid even the mere use of paracetamol and use it only in really necessary cases?

The truth however is that the development now of so complex nosological entities, such autism spectrum disorders, requires a comprehensive and dynamic view of health-illness dipole and considerable caution in the way we will choose to deal with them.

Conflict of interest

None.

Acknowledgments

I am most grateful to George Vithoulkas, Professor at the University of the Aegean, Greece, who inspired the idea for this article.

References

- [1] American Academy of Pediatrics. Autism: Caring for Children with Autism Spectrum Disorders: A Resource Toolkit for Clinicians. ElkGrove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2007.
- [2] Volkmar F, Pauls D. Autism *Lancet* 2003;362:1133–41.
- [3] Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatr* 2007;12:2–22.
- [4] Bale Jr James F. Autistic regression: genes, environment, or both. *Am J Med Gen* 2002;113:229–30.
- [5] Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age of diagnosis. *Epidemiology* 2009;20(84–9).
- [6] Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, et al. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118:e139–50.
- [7] Schecter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch General Psychiat* 2008;65:19–24.
- [8] Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005;94:2–15.
- [9] Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:151–61.
- [10] Shattuck P. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics* 2006;117:1028–37.
- [11] Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2007;28:235–58.
- [12] Waterhouse L. Autism overflows: increasing prevalence and proliferating theories. *Neuropsychol Rev* 2008;18:273–86.
- [13] CDC surveillance summaries. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2007;56:1–28.
- [14] Rapin I, Tuchman R. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:1129–46.
- [15] DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neuroscience* 2006;26:6897–906.
- [16] O'Roak BJ, State MW. Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 2008;1:4–17.
- [17] Kumar R, Chistian S. Genetics of autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:188–97.
- [18] Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2006;30:1529–31.
- [19] Jorge Alberto Costa e Silva. Autism, a new brain developmental disorder: some new pathophysiological and genetics findings. *Metabol Clin Exp* 2008;57(Suppl 2):S40–3.
- [20] Bellow SC. Autism and environmental influences: review and commentary. *Rev Environ Health* 2007;22:139–56.
- [21] Cohly HHP, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol* 2005;71:317–41.
- [22] Wills S, Cabanlit M, Bennett J, et al. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann NY Acad Sci* 2007;1107:79–91.
- [23] Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. The serotonergic system: its role in pathogenesis and early developmental treatment of autism. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):150–7.
- [24] Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1:352–8.
- [25] Murch SH, Anthony A, Thomson M, et al. Ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia is associated with immunodeficiency in children with developmental disorders. *Gut* 1999;44:A127.
- [26] Ashwood P, Anthony A, Pellicier AA, et al. Intestinal lymphocyte population in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol* 2003;23:504–17.
- [27] Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, et al. Can children with autism recover? If so, How? *Neuropsychol Rev* 2008;18:339–66.
- [28] Seltzer M, Shattuck P, Abbeduto L, Greenberg JS. Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:234–47.
- [29] Howlin P, Magiati I, Charman T. Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009;114:23–41.
- [30] Johnson SM. CP and the council on children with disabilities. "management of children with autism spectrum disorders guidance for the clinician in rendering pediatric care". *Pediatrics* 2007;120:1162–82.
- [31] Mandell D, Morales K, Marcus S, et al. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008;121:e441–8.
- [32] King BH, Bostic JQ. An update on pharmacologic treatment for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:161–75.
- [33] Kolevzon A, Mathewson KA, Hollander E. Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatr* 2006;67:407–14.
- [34] Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:803–20.
- [35] Dixon Booth, Price, et al. Fever as nature's engine: part of beneficial host response. *BMJ* 2010;340:C450.
- [36] Ding Q, Li XD. Neural pathway for fever generation. *Neurosci Bull* 2006;22(6):350–4.
- [37] Soszynski D. The pathogenesis and the adaptive value of fever. *Postepy Hig Med Dosw* 2003;57(5):531–54.
- [38] Biddle C. The neurobiology of the human febrile response. *AANAJ* 2006;74(2):145–50.
- [39] Almeida MC, Steiner AA, Coimbra NC, Branco LG. Thermoeffector neuronal pathways in fever: a study in rats showing a new role of the locus coeruleus. *J Physiol* 2004;558(Pt 1):283–94.
- [40] Mehler MF, Purpura DP. Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brain Res Rev* 2009;59(2):3888–92.
- [41] Moorman D. Workshop report: fever and autism. *Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI)*; 1 April 2010.
- [42] Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide

- hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005;280:31405–12.
- [43] Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250–75.
- [44] Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008;139:190–200.
- [45] Campolongo P, Trezza V, Palmery M, et al. Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations. *Int Rev Neurobiol* 2009;85:117–33.
- [46] Nandhu MS, Najil G, Smijin S, et al. Opioid system functional regulation in neurological disease management. *J Neurosci Res* 2010;88:3215–21.
- [47] Jager G, Ramsey NF. Long-term consequences of adolescent cannabis exposure on the development of cognition, brain structure and function: an overview of animal and human research. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:114–23.
- [48] Fraga D, Zanoni CIS, Rae GA, et al. Endogenous cannabinoids induce fever through the activation of CB1 receptors. *Br J Pharmacol* 2009;157(8):1494–501.
- [49] Fraga D, Machado R, Fernandes L, et al. Endogenous opioids: role in prostaglandin-dependent and-independent fever. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2008;294:R411–20.
- [50] Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, et al. Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* 2009;4(8):e5289.
- [51] Leboyer M, Bouvard MP, Lensing P, et al. Opioid excess hypothesis of autism: a double-blind study of naltrexone. *Brain Dysfunct* 1990;3:285–98.
- [52] Kluger M. Phylogeny of fever. *Fed Proc* 1979;38(1):30–4.
- [53] Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, et al. Role of fever in disease. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:224–33.
- [54] Reser J. Evolutionary neuropathology and congenital mental retardation: environmental cues predictive of maternal deprivation influence the fetus to minimize cerebral metabolism in order to express bioenergetic thrift. *Med Hyp* 2006;67:529–44.
- [55] Zafon C. Spend less live longer the “thrifty aged” hypothesis. *Med Hyp* 2006;67:15–20.
- [56] DeWitt TJ, Scheiner SM. Phenotypic plasticity: functional and conceptual approaches. Oxford: Oxford University Press; 2004.
- [57] Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(2):S120–7.
- [58] Horvath K, Papadimitriou J, Rabsztyan A, et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999;135:559–63.
- [59] Molloy C, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism* 2003;7(2):165–71.
- [60] Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, et al. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr* 2005;146:605–10.
- [61] Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, et al. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology* 2005;51:77–85.
- [62] Hollander E. Heat Shock protein 90 antibodies in autism. *Immunol Neurodev Disord* 2002;7:526–8.
- [63] Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int J Hyperthermia* 2009;25(3):169–75.
- [64] Menoret A, Chaillot D, Callahan M, et al. Hsp 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002;18(6):490–505.
- [65] Hasday J, Singh I. Fever and the heat shock response: distinct, partially overlapping processes. *Cell Chaperones* 2000;5(5):471–80.
- [66] Vithoulkas G, Woensel E. Levels of Health. *Int Acad Class Homeop Center Homeopathic Med SA* 2010.
- [67] Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit* 2010;16(2):SR7–SR15.
- [68] Raju T. Hot brains: manipulating body heat to save the brain. *Pediatrics* 2006;117(2):e320–1.
- [69] Cheung C, Yu K, Fung G, et al. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS* 2010;5(8):e12233.
- [70] Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci* 2008;31:241–320.
- [71] King B, Lord C. Is schizophrenia on the autism spectrum? *Brain Res* 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.031>.
- [72] Kolodkina OF. Clinical characteristics of pneumonia in schizophrenics. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(7):59–62.
- [73] Rwegellera GG, Fernando KA, Okong’o O. Bactericidal activity of neutrophils of schizophrenic patients. *Med J Zambia* 1982;16(2):21–2.
- [74] Johnston V, Zimmerman A, et al. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120:e1386–92.
- [75] Sullivan RC. Why do autistic children...? *J Autism Dev Disord* 1980;10:231–41.
- [76] Cotterill R. Fever in autistics. *Nature* 1985;313:426.
- [77] Brown G. The sometimes son fever may temporarily cure autism—brief article. *Humanist* 1999.
- [78] Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003;3:9–14.
- [79] Moorman D. Workshop report: fever and autism Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI); 1 April 2010.
- [80] Vargas DL, Mascalbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57:67–81.
- [81] Pickering M, Cumiskey D, O’Connor JJ. Actions of TNF- α on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp Physiol* 2005;90(5):663–70.
- [82] Fujii S, Sasaki H, Ito K, et al. Temperature dependence of synaptic responses in guinea pig hippocampal CA1 neurons in vitro. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:379–91.
- [83] Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry* 2007;62:198–206.
- [84] Chen S, Brown IR. Translocation of constitutively expressed heat shock protein Hsps 70 to synapse-enriched areas of the cerebral cortex after hyperthermic stress. *J Neurosci Res* 2007;85:402–9.
- [85] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332:1351–63.
- [86] Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 2003;59(4):161–79.
- [87] Peter Good. Does fever relieve autistic behavior by improving brain blood flow? *Neuropsychol Rev* 2011;21:66–7.
- [88] Ahmad Ghanizabeh. Could fever and neuroinflammation play a role in the neurobiology of autism? A subject worthy of more research. *Int J Hyperthermia* 2011;27(7):737–8.
- [89] Ahmad Ghanizabeh. Acetaminophen may mediate oxidative stress and neurotoxicity in autism. *Med Hyp* 2012;78:349–51.
- [90] Jyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A, Quraishi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *J Neuroinflammation* 2008;5:52.
- [91] Shoffner J, Hyams L, Langley GL, et al. Fever plus mitochondrial disease could be risk factors for autistic children. *J Child Neurol* 2010;25(4):429–34.
- [92] Singer CJ, Underwood EA. A short history of medicine. 2th ed. Oxford: Clarendon Press; 1962.
- [93] Whitrow M. Wagner–Jauregg and fever therapy. *Med Hist* 1990;34:294–310.
- [94] Robertson GM. The prevention of insanity: a preliminary survey of the problem. *J Mental Sci* 1926;454:484.
- [95] Duffell E. Curative power of fever. *The Lancet* 2001;358(13):1276.
- [96] Bilbo S, Yirmiya R, Amat J, et al. Bacterial infection early in life protects against stressor-induced depressive-like symptoms in adult rats. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(3):261–9.
- [97] Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med*. 1971;127:120–8.
- [98] Weintein MP, Iannini PB, Stratton CW, Eickhoff TC. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 1978;64:592–8.
- [99] Dorn TF, DeAngelis C, Baumgardener RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989;114:1045–8.
- [100] Staley ED, Jackson GG, Panusarn C, et al. Increased viral shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975;231:1248–51.
- [101] Graham NMH, Burrell CJ, Douglas RM, et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990;162:1277–82.
- [102] Greisman LA, Mackowiak RA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:241–5.
- [103] Ahkee S, Srinath L, Ramirez J, Ly L. Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever. *South Med J* 1997;90(3):296–8.
- [104] El-Radhi AS. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Pediatr Neurol* 1998;2:91–6.
- [105] Su F, Nguyen ND, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent JL. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock* 2005;23(6):516–20.
- [106] El-Radhi S, Patel S. The clinical course of childhood asthma in association with fever. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(6):627–31.
- [107] Urayama K, Buffer P, Gallagher E, Ayoob J, Ma X. A meta-analysis of the association between day-care attendance and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Epidemiol* 2010;39(3):718–32.
- [108] Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 2008;12:293–307.
- [109] Good P. Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Alter Med Rev* 2009;14(4):364–72.
- [110] Torres A. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003;3:9.
- [111] Cox AR, McDowell S. A response to the article on the association between paracetamol/acetaminophen: use and autism by Stephen T. Schultz. *Autism* 2009;13:123.
- [112] Alberti A et al. Sulfate deficit in “low-functioning” autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46(3):420–4.

- [113] Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* 2006;13(3):171–81.
- [114] Meguid NA et al. Evaluation of oxidative stress in autism: defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Boil Trace Elem Res* 2011;143(1):58–65.
- [115] Letelier ME et al. Microsomal oxidative damage promoted by acetaminophen metabolism. *Toxicol in Vitro* 2011;25(7):1310–3.
- [116] Schultz S. Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system? *Acta Neurobiol Exp* 2010;70:227–31.
- [117] Prymula R et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children two open-label randomized controlled trials. *The Lancet* 2009;374(October):1339–50.
- [118] Nastevska C, Gerber E, Horbach M, et al. Impairment of TNF-alpha expression and secretion in primary rat liver cell cultures by acetaminophen treatment. *Toxicology* 1999;April:85–92.
- [119] Vaughn LK, Veale WL, Cooper KE. Antipyresis effect on mortality rate of bacterially infected rabbits. *Brain Res Bull* 1980;5:69–73.
- [120] Hussein RH, Sweet C, Collie MH, Smith H. Elevation of nasal viral levels by suppression of fever in ferrets infected with influenza viruses of differing virulence. *J Infect Dis* 1982;145:520–4.
- [121] Evers S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Perrin K, Beasley R. The effect on mortality of antipyretics in the treatment of influenza infection: systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2010;103(10):403–11.
- [122] Fowler A. How to deal with influenza: fever may be uses as treatment. *BMJ* 2004;329(7476):1238.
- [123] Becker K, Schultz S. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Med Hyp* 2010;74:7–11.
- [124] McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics* 2011;128(6):1181–5.
- [125] Becker K. Autism, asthma, inflammation and the hygiene hypothesis. *Med Hyp* 2007;69(4):731–40.

Autism Spectrum Disorders through the lens of complex-dynamic systems theory.

A SF Megremi^{1*}

Abstract

Introduction

Autism spectrum disorders are significantly increased in recent decades. Also, it is about a disorder whose aetiology and pathogenesis are largely unknown or unidentifiable. Principles from complex-dynamic systems theory and systems biology could contribute to understand such a complex and multidimensional disease. Aspects about autism, which are emerged from the complex-dynamic systems theory, are discussed and possible hypotheses are formulated.

Conclusion

Autism consideration via complex-dynamic systems approach unfolds the complexity and multidimensionality of the disorder. This approach may help in pathogenesis understanding and the nature course of the disease. Possible predictive factors, also, it is possible to be recognized. New perspectives about disease origin may emerge and personalized therapeutic strategies for each patient may develop. On the other hand, preventive programs may take place. Finally, the aim of autism spectrum disorders therapy must be the maintenance and the increase, if it is possible, of organism complexity and variety, through personalized practices.

Introduction

Autism spectrum disorders (ASDs) have significantly increased in recent decades. A variety of genetic, epigenetic and environmental factors have been implicated, but no one can claim the exclusive and dominant role

in the cause of the disorder. Its phenotype is highly heterogeneous and includes disorders of higher cortical functions in humans, affecting communication and sociality, but with varying graduation in each individual and coexistence with other neural (e.g., stereotypy, convulsions, hyperactivity, attention disorders, sleep problems etc) and extra-neural events (e.g., gastrointestinal problems)^{1,2}. Finally, the natural process of the disorder itself is heterogeneous, with undetermined prognosis and treatment.

Principles from complex-dynamic systems theory and systems biology could contribute to understand such a complex and multidimensional disease. Nowadays, disease is viewed as a consequence of disease-perturbed networks³. The nature of biology is that of a holistic system. This approach mostly applied in "brain diseases" (included autism),⁴ in which interactivity and enormous complexity are major features. Basic principles of complex-dynamic systems theory and clinical characteristics of autism spectrum disorders are reviewed in order to push forward novel correlations to understanding the nature of autistic disorder.

Discussion

The author has referenced some of its own studies in this review. These referenced studies have been conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964) and the protocols of these studies have been approved by the relevant ethics committees related to the institution in which they were performed. All human subjects, in these referenced studies, gave informed consent to participate in these studies.

Autism: From reduced connectivity to reduced communication

Reduced connectivity in ASDs

Recent studies have investigated functional and structural abnormalities in brain connectivity. It has been proposed that the deficits in autism are a result of a reduced integration of information due to this underconnectivity and impaired communication between different brain regions. Consequently, a current model proposes ASDs as a developmental disconnection syndrome⁵.

Altered neurotransmitters in ASDs

One of the most consistent abnormalities in autism is the altered levels of monoamines (serotonin, dopamine, epinephrine, nor-epinephrine) and other neurotransmitters, such as acetylcholine and glutamate⁶. The alteration in neurotransmitters levels reflects the disconnection that governs the autistic disorder in general.

Impaired systems connectivity in ASDs

Autism is a polygenetic developmental neurobiologic disorder with multiorgan system involvement, though it predominately involves central nervous system dysfunction⁷. Gastrointestinal problems have been implicated in many people with ASDs and there is a possible link between the gut and autism pathogenesis. Disruption of tight junctions leads to intestinal hyperpermeability (the so-called "leak gut") which is implicated in the pathogenesis of diseases such as autism⁸. Particularly, seems to be a link between gastrointestinal symptom severity and autism severity, which gives more evidence for the gut-to-brain connection⁸. So, it is proposed impaired systems connectivity (brain-gut) in ASDs⁹.

*Corresponding author
Email: asmegremi@yahoo.gr

¹ Ilion Socio-Medical Center, University Hospital "Attikon", Athens, Greece

Reduced communication/socialization in ASDs

At clinical level, ASDs are neurodevelopmental disorders that have implications in cognitive impairments, sociability impairments (especially reciprocal social interaction), impairments in communication (verbal and non-verbal), restricted interests and stereotyped behaviours. Autistics do not interact with others, so it is noticed an interruption in circular causality and feedback between the organism and its environment. The concept of circular causality is one of the most important features of balance in biological relativity¹⁰. Autistics are no more open systems as they don't exchange energy and information across their boundaries with the environment.

Consequently, the reduced/impaired connectivity at lower-scale in ASDs refers to reduced communication/socialization as an emergent property at the higher-macroscopic scale in ASDs. When cells-molecules-networks-systems in the brain or elsewhere cease to connect, individuals cease to communicate.

Autism as complex-dynamical disease

Heterogeneity is major feature of autistic disorder. This means that non-linear, complex, dynamic relationships govern the disorder, since plenty of factors have been no collectively, unpredictably implicated in its aetiology, pathogenesis, phenotypic expression and prognosis. Subsequently, principles from complex-dynamic systems theory could contribute to understand such a multidimensional disease.

Heterogeneity in autism aetiology

Autism aetiology and pathogenesis are largely unknown or unspecified. A variety of genetic (it is thought more than one gene and specific epitopes with varied expressivity), epigenetic and environmental factors have been implicated, but no one can claim the exclusive aetiopathogenetic dominant

role in the disorder^{1,11}. Moreover, the involvement each of the three abovementioned categories factors in each ASD case is dynamic over time or in other words, each ASD case is personalized in its aetiopathogenesis. Different ASD people can exhibit the same phenotype but arrive at the same "destination" via multiple different, multifactorial pathways. Also, a genetic overlap between ASD, epilepsy and intellectual disability is apparent in many cases¹¹. This means that alterations in the same pathway may be involved in different disease phenotypes in order to brain restore homeostasis. So, a systems-level approach of disease evolution is required to incorporate all the myriad factors than can influence such outcomes as autism or other mental diseases and has the potential to accelerate the development of ASD diagnostics and therapeutics¹².

Heterogeneity in autism phenotypic expression

Autism phenotypic expression is highly heterogeneous and includes disorders of higher cortical functions in humans affecting communication and sociality and stereotypies, but with varying gradation in each individual and coexistence with other neural (e.g., convulsion, hyperactivity and attention disorders, sensory abnormalities, sleep problems etc) and extra-neural onsets (e.g., gastrointestinal problems). The great heterogeneity in clinical and phenotypic expression of the autism spectrum disorder is essentially a strategy of the human body to maximize its adaptation to the (sometimes hostile) environment aiming to survive and evolve. Different autism sub-phenotypes are not a sum of different symptoms, but a peculiar, dynamic, non-linear pattern of system self-organization, according to the systems theory. Autism sub-phenotypes represent such the unhealthy attractors where organism as a whole system enters to, in order to cope with different insults (from internal and external environment). In autistic disorder, human organism, as a whole system, functions at the edge

of chaos, where the system exhibit marked sensitivity to initial conditions (the "butterfly effect"), so gravitate towards many (no one) attractors (many sub-phenotypes). The plenty of autism sub-phenotypes indicate that the disturbance is diffused into the human organism and the system "jumps" among different attractors in order to maintain its stability.

Heterogeneity in autism prognosis

Heterogeneity penetrates autism in its natural course also. 3-25% of autistic children develop within normal limits while others show varying graduation disadvantage¹³. Different predictors have been noticed and this is an area of great interest for researchers and of confirmation of complex nature of the disorder.

Is autism an anabolic state where overdevelopment results in exhaustion of feedback loops and subsequently reduced system performance?

Macrocephaly in autism

Researches have demonstrated that children diagnosed with ASD show an abnormal acceleration of head growth during the first year of life¹⁴. Macrocephaly possibly suggests neurons overdevelopment, impaired of their pruning and abnormal neural connectivity.

Increased neurotrophic factors in ASDs

Increased levels of brain-derived-neurotrophic factor (BDNF) and other neurotrophic-like factors in autism, suggest that enhanced anabolic activity in central nervous system mediates this brain overgrowth effect¹⁵. It is interesting that neonatal levels of these factors are decreased and possibly are accelerated afterwards (macrocephaly also observed 1 or 2 months after birth). This may indicate impairments of neuroplasticity.

Megalosomy and obesity in autism

Children with ASD are also significantly longer and heavier at the first year of life. Accelerated head circumference reflects a generalized process affecting other morphological features, including weight and height¹⁶ and it is assumed

that autism possibly is due to a dysregulation of growth factors in general¹⁷. Children with ASD are also at risk for overweight and obesity later in their life, regardless of medications prescribed and have high levels of many growth hormones (IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, GHBP)¹⁸.

Increased leptin levels in ASD

Studies demonstrate increased leptin levels in autism, a finding driven by the early onset autism sub-phenotype¹⁹.

Increased testosterone and extreme male brain theory in autism

ASDs affect females less frequently than males and several sex-differential genetic and hormonal factors (especially testosterone, both foetal and later life level) may contribute. Subjects diagnosed with an ASD have a male: female ratio of 4:1 and among subject diagnosed with Asperger syndrome the male: female ratio is as high as 9:1²⁰.

It is hypothesized that autism represents an accelerating metabolic state of the organism. So, in autism the organism as a whole system, in order to copy with perturbations and maintain its stability, increases feedback control mechanisms. Constant influence or strength of perturbations results in interlocked positive feedback loops, additional resource demands and system overdevelopment and enrichment (macrocephaly - which constitutes increased brain volume - and increased neurotrophic and other growth factors may represent such manifestations). But, "grow now, pay later": finally, exhaustion of system regulatory feedback mechanisms takes place and system performance is reduced (autistic behavioural symptoms emerge).

Enriched environment in autism: Does it not only a consequence but a cause also of the disorder?

Enriched maternal environment

Many studies have been shown that maternal metabolic conditions during

pregnancy such as diabetes, hypertension and obesity may be broadly associated with neurodevelopmental problems in children, included ASDs²¹. Maternal diet (especially high fat diet consumption) and metabolic status play a critical role in programming the neural circuitry that regulates behaviour, resulting in long-term consequences for offspring behaviour. It is also has been hypothesized that the significant enhancement of maternal folate status during pregnancy may be implicated in neurodevelopmental disorders, such as autism²². A systemic view of the question may indicate that synthetic acid supplementation in pregnancy reflect an enriched environment, which results afterwards in exhaustion and, subsequently, reduced ability of the organism as a whole system to use its resources. At this point the outcome is the emergence of autistic behaviour of the offspring.

Enriched environment in child

Excess multivitamin feeding in early infancy (another aspect of enriched environment) may be a potential risk factor for autism. Autism is often associated with altered levels of monoamines (serotonin and catecholamines). Excess multivitamin feeding in early infancy, which has become very popular over the past few decades, may be a potential risk factor for disturbed monoamine metabolism and contribute to increased autism prevalence nowadays²³.

Modern urban life style, obesity, diabetes, high fat diet consumption²⁴ and so on may be significant epigenetic contributors to the recent ASD rise and, in this frame, autism may be represent adaptive metabolism increase program and a "thrifty-less", "over-supply" phenotype, originated from enriched early-life metabolic and nutritional environment, either maternal or the childish itself. Also, in other words, some cases of autism may represent another offspring phenotype of

mothers exposed to "toxic" western life style, with high fat diet consumption and reduced exercise activity. If it is so, it is of great importance for early-life nutritional preventive programs for pregnant women and children to be carried out, given that windows of plasticity close early during human development.

Stereotypy in autism: from microscopic reduced complexity to macroscopic increased entropy

Restricted & Repetitive Behaviour in autism: Emergent property that reflects reduced complexity of human organism as a whole system

Restricted and repetitive behaviour (RRB) and thought is the third point of the triad of impairment in autism (the other two are communication and socialization impairment) ranging from stereotypic body movements to ritual to restricted interests.

Restrictive repetitive behaviours are categorized into two clusters: repetitive sensory motor behaviour (stereotyped movements, repetitive manipulation of objects, that are characterized by repetition of movement) and resistance to change/insistence on sameness (compulsions, rituals, insistence on sameness and circumscribed interests, that have a distinct cognitive component characterized by an adherence to some rule or mental set, e.g, needing to have things "just so" and reflect rigidity of inflexibility). This means that autistics respond to different environmental stimuli uniformly and rigidly. This debilitating sameness touches on every aspect of his life and includes eating the same food (food selectivity, food-neophobia and reduced food diversity are major characteristics in ASDs)²⁵ having the same content and order in conversations. As a result, autistic child is growing in a static environment of his own creation.

Those wrapped up in a periodic, monotonous dynamic are in no shape to adapt to, and cope with, their environment²⁶. In other words, in autism the organism as a whole system

has lost its variety. The outcome is that feelings associated with the presentation of a novel circumstance are dealt with, such as anxiety, but adaptation does not occur. Repetitive-restricted behaviour (RRB) constitutes emergent property of the human organism as a whole system, which represents linearity, reduced diversity, high predictability, decomplexification (reduced complexity) and loss of adaptation of human organism.

However, healthy systems are dynamic and adapt. Loss of complexity, or chaos, is characteristic of disease^{10,27}.

Fever in autism: a possible paradigm of plasticity and variety (diversity) of human organism as a whole system

Fever as defence adaptive mechanism which represents increased variety of human organism as a whole system

Fever is a primitive immunological response that has had a long phylogenetic history. The widespread occurrence of fever, an energetically expensive phenomenon, is further support for the hypothesis that fever is adaptive defence mechanism and beneficial to the infected host at the most cases. In terms of complex-dynamic systems theory, pyrogenic reaction constitutes part of human complexity and diversity, as enables the organism to copy with hostile environment (for example, infectious agent). Also, the administration of antipyretics and the sequential fever's suppression possibly interferes with normal immune development of the brain leading to neurodevelopmental disorders, such as autism, in certain genetically and immunologically predisposed individuals. There are reports about the use antipyretics, even paracetamol, on the incidence of autism²⁸. Probably, paracetamol is not responsible for the growth of the disorder as an aetiological factor (reductionism, linear approach), but the suppression of fever mechanism is (systemic, nonlinear approach).

Fever in autistics

Literature data indicate that probably there are differences in susceptibility to various infections between normal and autistic children. In particular, studies have shown that autistic children have statistically significant fewer fevers compared with normal children²⁹. In addition, autistic children tend to have more chronic problems (e.g., gastrointestinal symptoms) compared with normal children⁸. This might suggest that many autistic children have total or partial loss of the body's ability to develop first-line mechanisms, such as febrile reaction, and thus easily pass in the second and third level defence mechanism lines, such as the occurrence of chronic symptoms or the occurrence of infections without fever. On the other hand, clinical case reports have suggested that behaviours of some children with autism spectrum disorders may improve with fever and return to their "autistic state" afterwards the febrile incident^{30,31}. This phenomenon may represent the organism dynamicity and plasticity of these children. It has been already hypothesized that possibly there are two subgroups of autistic children, one of the autistics with the possibility of developing fever and the other of autistics with the absence of febrile incidents³². If it is real and given that fever is an energy-consuming mechanism, those autistic individuals who do not develop febrile incidents are probably trying to save energy in order to adapt and survive in an evolving environment hostile to them and autistic children who develop fever are at a very critical stage in evolutionary terms, where it is very important not to lose the defence mechanism of fever development. Consequently, the possibility of fever development or not, represents the increased or decreased diversity, respectively, of autistic child as a whole system. Autistic individuals that have not the possibility of developing high fever incidents may not be able to recover from the disorder. If it is so, new therapeutic and/or preventive

perspectives for autism may be opened.

Acknowledgment

I am most grateful to my supervisor Ioannis Darzentas, Professor and Chairman at the Department of Product and Systems Design Engineering at University of Aegean, Greece, who taught me the complex-dynamic systems theory.

I would like, also, to dedicate this paper to the sick child.

References

1. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin J. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):e472-86.
2. Miyake K, Hirasawa T, Koide T, Kubota T. Epigenetics in autism and other neurodevelopmental diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 724:91-8.
3. Loscalzo J. Systems Biology and Personalized Medicine. A network approach to human disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8: 196-198.
4. Broderick G, Craddock TJ. Systems biology of complex symptom profiles: Capturing interactivity across behavior, brain and immune regulation. *Brain, behavior and immunity*. 2013; 29:1-8.
5. Peters JM, Taquet M, Vega C, Jeste SS, Sanchez Fernandez I, Tan J, Nelson CA 3rd, Sahin M, Warfield SK. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med*. 2013 Feb 27;11(1):54. [Epub ahead of print].
6. Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H, Kanba S. Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*. 2013 Jan 1;20(3):331-44.
7. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity and neuronal organization. *Arch Neurol*. 2007; 64(7):945-50.
8. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011 Mar 16; 11:22.

Competing interests: None declared. Conflict of interests: None declared. All authors contributed to conception and design, manuscript preparation, read and approved the final manuscript. All authors abide by the Association for Medical Ethics (AME) ethical rules of disclosure.

9. Heberling C, Dhurjati P, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: links to gut bacteria, oxidative stress and intestinal permeability. *Medical Hypotheses*. 2013 Mar; 80(3):264-70.
10. Noble D. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Exp Physiol*. 2008; 93: 16-28.
11. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and counting. *Brain Res*. 2011 Mar 22;1380:42-77.
12. Gottesman II, Hanson DR. Human development: Biological and genetic process. *Annual review of psychology*. 2005; 56:263-86.
13. Helt M, Kelley E, Kinsbourne M, Pandey J et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychol Rev*. 2008; 18:339-366.
14. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003; 290:337-44.
15. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, Sousa IG et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav*. 2010; 9(7):841-8.
16. Chawarska K, Campbell D, Chen L, Shic F, Klin A, Chang J. Early generalized overgrowth in boys with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(10):1021-31.
17. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, van Engeland H, Buitelaar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol*. 2007; 37(5):324-30.
18. Mills JL, Hediger ML, Molloy CA, Chrousos GP, Manning-Courtney P et al. Elevated levels of growth-related hormones in autism and autism spectrum disorder. *Clin Endocrinol*. 2007(Oxf); 67(2):230-7.
19. Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto, Croen L et al. Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(1):169-75.
20. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(20):146-53.
21. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012; 129(5):e1121-8.
22. Rogers EJ. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look at a possible link. *Med Hypotheses*. 2008; 71;(3):406-10.
23. Zhou SS, Zhou YM, Li D, Ma Q. Early infant exposure to excess multivitamin: a risk factor for autism. *Aut Res Treat*. 2013:963697.
24. Bilbo SD, Jones JP, Parker W. Is autism a member of a family of diseases resulting from genetic/cultural mismatches? Implications for treatment and prevention. *Autism Res Treat*. 2012; 910946.
25. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, Cermak S, Evans EW, Scampini R, Maslin M, Must A. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010; 157(2):259-64.
26. Smith B. Chaotic family dynamics. *Archives of family medicine*. 1994; 3(3):231-238.
27. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *The Lancet*. 1996; 347: 1312-14.
28. Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autis*. 2008; 12:293-307.
29. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006; 27(2):S120-7.
30. Cotterill R. Fever in autistics. *Nature*. 1985;313:426.
31. Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, Crawford SO, Johnston MV, Zimmerman AW. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders *Pediatrics*. 2007 Dec; 120(6):e1386-92.
32. Megremi ASF. Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? *Med Hypotheses*. 2013; 80(4):391-8.



An “Abundance” Phenotype Hypothesis for Autism

Amalia S. F. Megremi^{1*}

¹*Ilion Socio-Medical Center, Athens, Greece.*

Author’s contribution

The sole author designed, analyzed and interpreted and prepared the manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/JAMMR/2018/41138

Editor(s):

(1) Mohamed Essa, Department of Food Science and Nutrition, Sultan Qaboos University,
Oman.

Reviewers:

- (1) Dario Siniscalco, University of Campania, Italy.
- (2) Ibrahim El-Zraigat, University of Jordan, Jordan.
- (3) Monday Igwe, Ebonyi State University, Nigeria.

Complete Peer review History: <http://www.sciencedomain.org/review-history/24758>

Review Article

Received 6th March 2018
Accepted 16th May 2018
Published 23rd May 2018

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is significantly increased in recent decades, all over the world. The enlargement of the disorder’s diagnostic criteria and the increased accessibility of diagnostic and treatment services, are not the only factors that could explain the phenomenon. Literature review was made in order to formulate a possible explanation for autism epidemics today. So, different phenotypic characteristics of autism (such as macrocephaly, megalosomy, obesity), laboratory findings (such as increased BDNF, IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, GHBP, testosterone and oxytocin), and some autism risk factors (such as maternal metabolic conditions, prenatal and postnatal nutritional supplements, infant milk formula and breastfeeding) are discussed from an ecological and evolutionary neuropathology aspect and it is proposed that autism is the result of increased activation of growth pathways, especially at neural tissue and it may represents an adaptive response to modern urban “environmental abundance”. It is thus proposed that autism is the result of epigenetic disruption in brain development caused by gestational exposure to these conditions (which interfere with neurogenesis). So, it is hypothesized that autism is the physiological and ecological cost that is paid for the enhanced growth rate activation, especially in neural tissue, due to increased resource and energy availability during prenatal and postnatal period of increased plasticity (excess numbers of neurons are produced but they are also liable to impairment). So, an “abundance” phenotype hypothesis for autism may emerge, a holistic approach of childbirth

*Corresponding author: E-mail: asmegremi@yahoo.gr;

would be possible and well organized preventive programs (about parental health and nutrition before conception, nutrition of pregnant woman and child, optimal breastfeeding, rational use of nutritional supplements, etc) could be carried out.

Keywords: Autism spectrum disorder; abundance phenotype.

1. INTRODUCTION

Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder characterized by intellectual and communicative deficits, obsessive compulsions/interests, an extremely rigid or narrow way of thinking, and repetitive or ritualistic behavior patterns [1].

The prevalence of ASD is dramatically increased in recent decades across the world. The increased awareness as well as the broadening of the definition of symptoms to meet the criteria for a diagnosis, which has caused increasing numbers of individuals to receive an ASD diagnosis [2], is not the only explanation.

These data confirm that ASD prevalence is a continuing urgent public health concern and that efforts are needed to identify potential risk factors likely to be contributing to this astounding increase, especially in a short period.

2. AUTISM AS INCREASED GROWTH – SIGNALING PATHWAY ACTIVATION

There are many evidences that an overgrowth pattern runs the autistic disorder as a whole, from prenatal period until adult life of the autistic individuals.

2.1 Highly Proliferative Placentation

The human placenta mediates interactions between mother and fetus throughout gestation and provides a historical record of maternal physiologic influences on the fetus. The placentas from women whose fetuses are at elevated risk for autism are markedly different from control placentas. These differences are manifested histologically as trophoblast inclusions [3]. Trophoblast inclusions are the result of abnormal infoldings of the trophoblast bilayer and represent an abnormal balance of placental cytotrophoblast proliferation and differentiation. Trophoblast inclusions were more frequent among placentas from women whose fetuses were at elevated risk for autism than control placentas, suggesting that increased

cellular and tissue proliferation during fetal life might reflect augmented generalized growth processes that could result in neurodevelopmental changes [4].

2.2 Macrocephaly in Autism

Researchers have demonstrated that children diagnosed with ASD show an abnormal acceleration of head growth [5-8] and that early abnormal brain overgrowth occurs at the time of the first detectable behavioral and clinical signs of autism [9-10]. Now macrocephaly is considered as an autism endophenotype and abnormal accelerated rate of head growth may serve as an early warning signal of risk for autism. So, it is supported the inclusion of this characteristic in multibiomarker diagnostic panels for clinical use [11].

Macrocephaly possibly suggests neurons overdevelopment, consequent to cell cycle dysregulation and/or failure of naturally occurring apoptosis (impaired pruning) [5,6] and abnormal neural connectivity [12].

Also, researchers have found that head size is higher in low functioning people with ASD compared to high functioning ASD individuals [11] and that greater symptom severity is correlated with greater deviation from normal brain maturation [13].

The association of increased trophoblast inclusions in the placentas of ASD and at-risk newborns suggests a possible common abnormality that is manifested by increased cellular growth and tissue folding in both the placentas and brains of these children [4].

2.3 Increased Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Other Neurotrophic Factors in Autism

Neurotrophic factors as survival-promoting molecules are essential regulators of neuronal maturation including synaptic synthesis. Among those, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a vital role in the survival, growth,

development, differentiation maintenance, and function and plasticity of neurons throughout the brain spinal cord [14]. Research findings suggested a critical role played by BDNF in the development of autism including increased concentrations of BDNF in both blood and brain tissue in children with autism and identification of different forms of BDNF in families of autistic individuals [15-17]. Increased levels of BDNF and other neurotrophic-like factors in autism suggest that enhanced anabolic activity in central nervous system mediates this brain overgrowth effect [18,19]. Children with severe autism and aggression express higher levels of these neurotrophic factors and these findings do not extend to patients to mild-to-moderate autism, providing a biochemical correlate of phenotypic severity. Higher BDNF levels could be considered an independent diagnostic marker of ASD [19,20].

2.4 Increased Levels of Growth Hormones, Megalosomy and Obesity in Autism

Children with ASD are also significantly longer and heavier at the first year of life. Accelerated head circumference reflects a generalized process affecting other morphological features, including weight and height [21] and it is assumed that autism possibly is due to a dysregulation of growth factors in general, rather than to a dysregulation of neural growth in the brain [22]. Children with ASD are also at risk for overweight and obesity later in their life [23-27], regardless of psychotropic medications prescribed [28]. Also, the prevalence of unhealthy weight is significantly greater among children with ASD compared with the general population, with differences present as early as ages 2 to 5 years [26]. Because obesity is more prevalent among older children in the general population, these findings raise the question of whether there are different trajectories of weight gain among children with ASDs, possibly beginning in early childhood (or even prenatal).

It is important that the presence of a larger body at birth and postnatal overgrowth was associated independently with poorer social, verbal, and nonverbal skills at 4 years. This means that early generalized overgrowth for both neural and non-neural tissue development during prenatal and early postnatal periods may constitute a biomarker for identifying toddlers with ASD at risk for less-optimal outcomes [29].

On the other hand, a study demonstrated that tall stature may be a phenotypic "biomarker" of susceptibility to EEG abnormalities or late epilepsy in ASDs and, when concurring with macrocephaly, predisposes to early onset seizures. Growth pattern might act as an endophenotypic marker in autism-epilepsy comorbidity [30].

Also, children with autism have often significantly higher levels of many growth-related hormones, such as IGF-1, IGF-2, IGFBP-3 and GHBP. These findings may explain the significantly larger head circumference and higher weights and BMIs seen in these subjects [31-33]. On the other hand, IGF-1 has crucial role to play in the development, growth and maturation of the CNS and its synapses [34,35]. Because IGF-1 levels are modifiable through diet and other environmental exposures, this may be one pathway through which the childhood environment may influence neurodevelopment [36].

2.5 Increased Testosterone and Autism

Autism spectrum disorder affects females less frequently than males. In particular, subjects diagnosed with an ASD have a male: female ratio of 4:1 and among subjects diagnosed with Asperger syndrome the male: female ratio is as high as 9:1 [37,38]. Several sex-differential genetic and hormonal factors (especially testosterone, both fetal and later life level) may contribute [39,40]. Recent studies, also, support the hypothesis that autism is associated with an increased rate of testosterone-related medical conditions [41]. All these data strengthen the aspect that an anabolic state predominates in autism. At this point, it is very important to mention that oxytocin levels are decreased in autism [42]. Oxytocin exhibits opposite effects from testosterone on diverse aspects of cognition and behaviour [43]. In particular, oxytocin increases the salience of social stimuli and promotes parental nurturing and social bonds [44]. Numerous clinical trials of oxytocin in ASD therapy are ongoing today [45-51].

2.6 Autism and Cancer

Emerging data suggest that individuals with ASD might have an increased risk for cancer for a number of reasons [52-54]. Similarly, copy number variants identified in children with autism are frequently associated with cancer predisposition genes [55].

DiCicco-Bloom and colleagues suggest that growth factor regulation of neurogenesis and changes in the balance between promotogenic and antimitogenic signals that control neural proliferation may be crucially important in autism [56].

But, cancer is a condition where cells proliferate without control, or, in other words, organism at this situation expands until detrimental results. Similarly, the overgrowth / overdevelopment of organism in autism (increased neurogenesis, accelerated brain growth and growth enhancement in general) results in reduced performance: autistic behavior may emerge.

According to this, it is possible that a pattern of overgrowth/overdevelopment rules both the autism and the cancer, as general conditions.

3. “ABUNDANCE” IN PRENATAL ENVIRONMENT AND AUTISM

3.1 Parental Nutrition and Health

Many studies have been shown that *maternal* metabolic conditions during pregnancy such as *diabetes* (both pregestational and gestational) and *obesity* may be broadly associated with neurodevelopmental problems in children, included ASDs [57-63]. In particular, evidence from both epidemiological studies and animal models indicates that maternal diet (especially *high fat diet consumption*) and metabolic status play a critical role in programming the neural circuitry that regulates behavior, resulting in long-term consequences for offspring behavior. The mechanisms by which maternal diet and metabolic profile shape the perinatal environment remain largely unknown, but recent research has found that increases in inflammatory cytokines, nutrients (glucose and fatty acids), and hormones (insulin, leptin and sex hormones) produced by maternal adipose tissue, affect the environment of the developing offspring via serotonergic system impairment [64, 65]. It is interesting that the risk of offspring ASD is associated with elevated pre-pregnancy body mass index (BMI), with excess maternal gestational weight gain [66-68] and with *paternal* BMI at age 18 [67] –these factors may represent “abundance” in-before conception-and prenatal environment.

3.2 Increased Prenatal Steroidogenic Activity and Autism

It has been already mentioned that elevated fetal testosterone has been proposed to contribute to the development of ASD [40]. Moreover, examination of amniotic fluid samples from children with a clinical diagnosis of ASD and healthy controls have showed elevations among ASD cases in levels of all hormones along the $\Delta 4$ sex-steroid biosynthetic pathway, including progesterone, 17 α -hydroxy-progesterone, androstenedione, testosterone and cortisol [69]. Moreover, maternal polycystic ovary syndrome (PCOS), a condition associated with excess androgens, increased the odds of ASD in the offspring by 59%, after adjustment for confounders. The odds of offspring ASD were further increased among mothers with both PCOS and obesity, a condition common to PCOS that is related to more severe hyperandrogenemia [70]. Also, maternal hirsutism, which is a condition characterized by hyperandrogenism, is associated with child ASD, further strengthening the hypothesis that androgen may be involved in the etiology of ASD [71].

But, hyperandrogenemia is an anabolic state and a sign of “abundance” in prenatal milieu.

3.3 Maternal Folic Acid Intake and Risk of Autism

Today health authorities recommend that all women who plan to become pregnant should take a daily dose of 400 mcg of folic acid and appropriate dietary folic intake from before conception to the third month of pregnancy to reduce the risk of neural tube defects, while not exceeding the tolerable upper intake level of 1000 mcg/day [72].

This nearly universal recommendation, the easy availability of folic acid in over-the-counter prenatal vitamins and the fortified foods may result in population-wide fetal overexposure to folic acid. Significant proportion of pregnant women (10-30%) use high dosages of folic acid (>1000 mcg/day), not including the supplementation they are ingesting, if they eat cereal, bread, or pasta and, moreover, the use of these high dosages of folic acid is unnecessarily maintained after the third month of pregnancy [73-74].

Folic acid is essential for cell division and protein synthesis. When folic acid is too little, these processes are obstructed, especially during time windows such as pregnancy, where folic acid requirement is markedly increased to cover the needs of embryonic and fetal growth and development. Tissues that grow fast (e.g. neural) are more susceptible to negative results (neural tube defects, such as spinal bifida, are associated with folic acid deficiency).

If folic acid deficiency causes nervous tissue damage, then it seems reasonable that excess folic acid may result in nervous tissue damage also, associated with autism, in particular. According to the above-mentioned data, when there is excess folic acid, cell division (especially in neural tissue) may be more vigorous. This could be a possible explanation for rapidly increased brain cell numbers (megalencephaly) and cortical thickness in autism. Moreover, there is recent evidence that folic acid leads to increased methylation of the maternally imprinted insulin-like growth factor 2 (IGF2) gene, possibly due to a relative intrauterine silencing of IGF2 [75].

On the other hand, it has been already proposed that excess folic acid supplementation may be a risk factor for autism [76-79], and reports have drawn attention to the possible adverse effects of using high doses of folic acid in general [80-83]. These findings emphasize the need to identify both lower and upper limits for maternal folic acid status during pregnancy in association with fetal growth and long-term health outcomes.

In any case, fetal exposure to high doses of folic acid today represents an "abundant" prenatal environment (in the sense of increased resources availability) that may result in emergence of autistic disorder.

Modern urban life style, obesity, diabetes, high fat diet consumption and so on, may be significant epigenetic factors [84] that create an "abundant" environment for the offspring. But, "more is not always better" and autistic phenotype may emerge.

4. "ABUNDANCE" IN POSTNATAL ENVIRONMENT AND AUTISM

It seems that the "over-supply" environment predominates not only over the prenatal, but the postnatal period also.

4.1 Infant Formula and Autism

Several studies have shown that breast-feeding has a protective effect against the risk of ASD [85,86] and hypotheses have been formulated for explanation of this phenomenon [86] and for the infant formula's role in increased incidence of autism today [87]. Suboptimal breast-feeding practices are widespread. Worldwide, it is estimated that only 34,8% of infants are exclusively breast-fed for the first 6 months of life, and most receive nutritionally inadequate and unsafe complementary foods too soon [88].

Majorities of formula in the world are cow's milk based. The molecular weight of the cow's milk is much higher than that of human breast milk. Also, protein concentration in cow's milk formula remains higher (although poorer in quality) in comparison with breast milk, even though formula makers have reduced the amount of whey protein in it. On the other hand, formula makers have fortified new substances (another aspect of "enriched environment") in the process of formula making whenever they found previous unknown substances in the breast milk, for the past several decades.

Additionally, it is known that feeding with formula milk leads to a greater rate of growth [89]. The formula-fed infants are generally bigger and heavier than that of breast-fed infants. When cow's milk formula was fed to human baby, they grow faster and bigger, because cows grow faster than human.

Finally, the use of contemporary calorie and protein-enriched formula milk is increased today, because of the viability of preterm and/or low birth weight infants during last decades. Moreover, prematurity has already been identified as independent risk factor for ASD, as several studies have reported an increased prevalence of ASD in preterm populations [90].

According to above-mentioned data, formula-fed infants are exposed to an environment of abundance (artificial, quantitative, not qualitative abundance) early in postnatal life. This may result in enhanced activation of growth pathways, which runs the autistic disorder totally. But, this is a period that massive neurogenesis takes place. So, neural tissue damage may occur.

4.2 Excess Multivitamin Feeding in Early Infancy

It is assumed that excess multivitamin feeding in early infancy (another aspect of the enriched environment) may be a potential risk factor for autism. In particular, autism, according to literature data, is often associated with altered levels of monoamines (serotonin and catecholamines), especially elevated serotonin levels. Monoamine neurotransmitters are enzymatically degraded/inactivated by three mechanisms: oxidative deamination, methylation and sulfation. Excess multivitamin feeding in early infancy, which has become very popular over the past few decades, maybe a potential risk factor for disturbed monoamine metabolism and contribute to increased autism prevalence nowadays [91]. Pediatric vitamins fortified with folic acid and food fortification with vitamins and other substances could contribute to this direction.

4.3 Autism and Socioeconomic Status

It seems that autism prevalence is higher in wealthy populations [92-96]. It is assumed that the higher educational level in these populations results in better accessibility of diagnostic and treatment services. However, no one can rule out other etiological factors of the phenomenon.

5. EARLY RAPID GROWTH AND FUNCTION ARE OFTEN ASSOCIATED WITH POOR OUTCOME AND REDUCED PERFORMANCE

There are several evidences that increased growth, especially early in life, is associated with pathogenesis and a reduction in tissue function.

Consequently, autism could be an example of ecological imbalance, where the overgrowth and overdevelopment pattern results in exhaustion of system regulatory feedback mechanisms and reduced system performance (behavioral symptoms emerge).

5.1 Links of Growth Rate to Lifespan and Healthspan

Several reports indicate that rapid growth early in life is associated with impaired later performance and reduced longevity [97,98].

It is assumed that the greater the investment in growth, the lower the investment in prevention or repair of molecular damage. Rapidly grown structures (i.e. neural tissue) may also be more prone to developmental errors or weaknesses, such that the fast-growing animal is sacrificing "quality" for "speed". According to this pattern, excess number of neurons is produced in autism, but they undergo in neurodegeneration and reduced tissue performance and function.

Similarly, growth hormones (which it has been found elevated in ASD) are anabolic hormones that increase cellular metabolism and enhance the function of numerous tissues. Besides, it has been shown that the growth hormones-induced increase in metabolic activity is at the expense of increased oxidative damage and risk of pathology and results in increased glucose use and increased oxygen consumption (increased energy expenditure). These effects lead to detrimental consequences, including pathogenesis and a reduction in tissue function [99]. Animal models with reduced GH and/or IGF-1 signalling have been shown to have an extended lifespan as compared to control siblings [100] and healthspan and longevity can be extended by suppression of growth hormone signalling [101]. Finally, it has been shown that any factor preventing an excess of energy consumed and hyperfunction (understood as unnecessary or even adverse syntheses of cell components) leads to increased lifespan, both evolutionary and an individual lifetime scale [102].

5.2 Gh/Igf-1 Axis and Cognitive Function

Experimental data indicate that growth hormones affect mental function (especially memory) unfavourably. In particular, ames dwarf and GHR-/-mice appear to have an apparent delay in mental ageing and improvement in some measures of cognitive function [103].

5.3 Enhanced Growth is Associated with Acceleration of Telomere Loss

Telomeres are DNA structures that protect a chromosome's end from deterioration, maintaining genomic stability [104]. Telomeres are somewhat shortened every time a cell replicates its DNA before division, for example during growth. Rapid growth has also been correlated with more fast rates of telomere abrasion, possibly due to rates of oxidative damage [105]. Studies on a broad range of

species suggest that telomere length may serve as a fitness indicator, correlating with an individual's longevity and/or reproductive success [106-108].

On the other hand, shorter telomere length has been associated with psychiatric disorders [109], attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [110] and autism [111-112]. It is of great importance to be investigated if shorter telomere in autism is correlated with the "over-growth" pattern of the disorder.

Additionally, it is known that there is an association between immune function and telomere attrition. A strong immune system requires sufficiently long telomeres, as an effective immune response relies on the ability of naïve lymphocytes to undergo massive cell divisions [113,114]. The most prevailing opinion is that autism is a neuro-immune disorder [115, 116]. So, there is one more correlation between fast growth, autism, immune system and telomere attrition.

6. AUTISM AND SCHIZOPHRENIA: ABUNDANCE AND DEPRIVATION

Schizophrenia is one more neuropathological situation of human cognition and behaviour that involves altered development and function of the social brain.

It has been already shown that autism and schizophrenia exhibit diametric patterns as regard to behavioural characteristics related to social brain development [117-119].

On the other hand, many phenotypic traits, demographic characteristics and risk factors are diametrically opposite in schizophrenia versus autism. Schizophrenia is correlated to intrauterine growth restriction, placental undergrowth, low maternal body mass index, low birth weight [120-123], small brain size [124], low levels of BDNF and other growth factors (IGF-1, neuregulin, insulin, epidermal growth factor, neurotrophic growth factors etc) [125-127], slow maturation and thinness during childhood [128,129]. Additionally, schizophrenia is associated with low socioeconomic status [130] and cancer risk is low at these patients [131-133].

Moreover, epidemiological studies have identified a strong correlation between schizophrenia and

prenatal exposure to famine [134-135], and animal models of prenatal malnutrition display structural and functional brain abnormalities implicated in schizophrenia [136]. It is highly probable that offspring born to a mother that is malnourished will encounter a habitat marked by nutritional scarcity [137].

According to above-mentioned data, it is clear that schizophrenia involves a general pattern of undergrowth and deprivation (versus dysregulated overdevelopment which runs the autistic disorder in general).

7. AN "ABUNDANCE" PHENOTYPE HYPOTHESIS FOR AUTISM

If autism and schizophrenia are diametrically opposite diseases and if schizophrenia is associated etiologically with an environment of deprivation, thriftiness and undergrowth, it is reasonable for a question to arise: is the overgrowth pattern that runs through all over the autistic disorder associated with an environment of abundance and oversupply?

It is proposed that factors such as maternal obesity, diabetes, high fat diet consumption etc constitute environmental abundance before conception, prenatally and postnatally. Consequently, enhanced activation of growth pathways may be happening. This is consistent with the big set of growth-related phenotypes in autism, as it has already been mentioned above. Neural tissue is more susceptible to this enhanced growth during the period of neurogenesis.

It is thus proposed that autism is the result of epigenetic disruption in brain development caused by gestational exposure to these conditions (which interfere with neurogenesis).

So, it is hypothesized that autism is the physiological and ecological cost that is paid for the enhanced growth rate activation, especially in neural tissue, due to increased resource and energy availability during the prenatal and postnatal period of increased plasticity (excess numbers of neurons are produced but they are also liable to impairment). In other words, it is proposed that autism may represent an adaptive response to modern urban "environmental abundance".

It is clear that there is a limitation of this study. ASD is a highly complex condition: heterogeneity

runs through all over the disorder from its etiopathogenesis to phenotypic expression and prognosis. This means that many genetic, epigenetic and environmental factors are responsible for the increase of autism prevalence today and every autism case must be individualized. So, it is rational for every hypothesis that tries to explain such a complex condition, not to be applicable to all autism cases. This hypothesis could be more suitable for those cases where overgrowth (for example macrocephaly) pattern predominates. An early developmental enlargement of brain volume, including macrocephaly, (which is frequently associated with poor prognosis), occurs in about 20-30% of idiopathic ASD [138]. Consequently, this hypothesis could explain the 20-30% of autism cases. Other factors and hypotheses can answer for other groups of autistic children, for example for those of low weight.

Finally, it is obvious that both abundance / overgrowth and deprivation / undergrowth could result in pathological conditions. Either abundance or deprivation during the critical embryonic period (when neurosensitivity and neuroplasticity are very high [139]) are specific environmental stressors that can alter gene expression (epigenetic programming) resulting in an alternate phenotype that is better suited for an adverse environment.

8. CONCLUSIONS

This paper may introduce a novel consideration about autism causation. In particular, several different autism characteristics (phenotypic, such as macrocephaly, megalosomy, obesity and laboratory, such as BDNF, IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, GHBP, leptin, testosterone, oxytocin) and some autism risk factors (such as maternal metabolic conditions, prenatal and postnatal nutritional supplements, infant milk formula and breastfeeding) are viewed through the lens of a unified consideration: the increased availability of resources and energy to the developing fetus and the subsequent increased activation of its growth pathways, especially at neural tissue.

This causation model may be able to explain the increase in autism prevalence in urban areas during last decades.

It is thus proposed that autism is the result of epigenetic disruption in brain development caused by gestational exposure to these conditions (which interfere with neurogenesis).

So, it is hypothesized that autism is the physiological and ecological cost that is paid for the enhanced growth rate activation, especially in neural tissue, due to increased resource and energy availability during the prenatal and postnatal period of increased plasticity (excess numbers of neurons are produced but they are also liable to impairment). In other words, it is proposed that autism may represent an adaptive response to modern urban "environmental abundance".

It is clear that multiple, long-lasting, detailed studies are required to confirm such a hypothesis. Autism researchers, also, have to utilize knowledge from diverse disciplines (evolutionary, biology, nutrigenomics, methylomics, phenotypic plasticity, physical anthropology) in order to more precisely define the risk factors that are responsible for the programming of autism spectrum disorders.

If, however, these observations and concerns are confirmed, a holistic approach of childbirth would be possible and well organized preventive programs (about parental health and nutrition before conception, nutrition of pregnant woman and child, optimal breastfeeding, rational use of nutritional supplements, etc). could be carried out.

CONSENT

It is not applicable.

ETHICAL APPROVAL

It is not applicable.

COMPETING INTERESTS

Author has declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association;2013.
2. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(1):52-62.

3. Anderson GM, Jacobs-Stannard A, Chawarska K, et al. Placental trophoblast inclusions in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*. 2007;61:487-491.
4. Walker CK, Anderson GM, Milano KM, et al. Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry*. 2013;74(3):204-11.
5. Courchesne E, Krns C, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*. 2001;57:245-254.
6. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003;290:337-44.
7. Mraz KD, Green J, Dumont-Mathieu T, et al. Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2007;22(6):700-13.
8. Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: Implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:153-170.
9. Pierce K, Glatt S, Lptak GS, McIntyre LL. The power and promise of identifying autism early: Insights from the search for clinical and biological markers. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2009;21:132-147.
10. Pierce K, Carter C, Weinfeld M, et al. Detecting, studying, and treating autism early: The 1-year well-baby check-up approach. *J Pediatr*. 2011;159(3):458-467.
11. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015; 234(2):239-51.
12. White S, O'Reilly H, Frith U. Big heads, small details and autism. *Neuropsychologia*. 2009;47(5):1274-81.
13. Ecker C, Marquand A, Maurao-Miranda J, et al. Describing the brain in autism in five dimensions-magnetic resonance imaging-assisted diagnosis of autism spectrum disorder using a multiparameter classification approach. *J Neurosci*. 2010; 30(32):10612-10623.
14. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, et al. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010;25(2):237-58.
15. Halepoto DM, Bashir S, L-Ayadhi L. Possible role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in autism spectrum disorder: Current status. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(4):274-8.
16. Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19(4):411-4.
17. Kasarpalkar NJ, Kothari ST, Dave UP. Brain-derived neurotrophic factor in children with autism spectrum disorder. *Annals of Neurosciences*. 2014;21(4):129-133.
18. Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav*. 2010;9(7):841-8.
19. Ray B, Long JM, Sokol DK, et al. Increased secreted amyloid precursor protein-a (sAPP α) in severe autism: Proposal of a specific anabolic pathway and putative biomarker. *PLoS One*. 2011;6(6):e20405.
20. Wang M, Chen H, Yu T, et al. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder. *Neuroreport*. 2015;26(11):638-41.
21. Chawarska K, Campbell D, Chen L, et al. Early generalized overgrowth in boys with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(10): 1021-31.
22. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, et al. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol*. 2007;37(5):324-30.
23. Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, et al. Overweight and obesity: Prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(7):1708-19.
24. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, et al. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr*. 2014; 14(4):408-14.
25. de Vinck-Baroody O, Shui A, Macklin EA, et al. Overweight and obesity in a sample of children with autism spectrum disorder. *Acad Pediatr*. 2015;15(4):396-404.
26. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and autism. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1051-61.
27. Phillips KL, Schieve LA, Visser S, et al. Prevalence and impact of unhealthy weight in a national sample of US adolescents

- with autism and other learning and behavioral disabilities. *Matern Child Health J.* 2014;18:1964-75.
28. Egan AM, Dreyer ML, Odar CC, et al. Obesity in young children with autism spectrum disorders: Prevalence and associated factors. *Child Obes.* 2013;9(2): 125-31.
 29. Campbell DJ, Chang J, Chawarska K. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: Prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(10):1063-73.
 30. Valvo G, Basdini S, et al. Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PLoS One.* 2013;8(9):e75015.
 31. Mills JL, Hediger ML, Molloy CA, Chrousos GP, et al. Elevated levels of growth-related hormones in autism and autism spectrum disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2): 230-7.
 32. Provenzano G, Clementi E, Genovesi S, et al. GH dysfunction in engrailed-2 knockout mice, a model for autism spectrum disorders. *Fron Pediatr.* 2014; 2:92.
 33. Marchetto MC, Belinson H, Tian Y, et al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6): 820-835.
 34. Huat TJ, Khan AA, Pati S, et al. IGF-1 enhances cell proliferation and survival during early differentiation of mesenchymal stem cells to neural progenitor-like cells. *BMC Neurosci.* 2014;15:91.
 35. Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, Tropea D. The role of Insulin-like Growth Factor (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience.* 2016; 325:89-99.
 36. Gunnell D, Miller LL, Rogers I, et al. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8-to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of parents and children. *Pediatrics.* 2005;116(5):e681-6.
 37. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012;5:160-79.
 38. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013;26(20):146-53.
 39. Geier DA, Kern JK, King PG, et al. An evaluation of the role and treatment of elevated male hormones in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2012;72(1):1-17.
 40. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, et al. Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS One.* 2011;9(6):e1001081.
 41. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Horm Behav.* 2007;51(5):597-604.
 42. Modahl C, Green L, Fein D, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry.* 1998;43:270-277.
 43. Crespi BJ. Oxytocin, testosterone, and human social cognition. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2016;91(2):390-408.
 44. Kirsch P. Oxytocin in the socioemotional brain: Implications for psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015; 17:463-476.
 45. Bartz J, Hollander E. Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog Brain Res.* 2008; 170:451-462.
 46. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, et al. Oxytocin increases retention in social cognition in autism. *Biol Psychiatry.* 2007; 61:498-450.
 47. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray M, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67:692-694.
 48. Young L, Barrett C. Can oxytocin treat autism? *Science.* 2015;347(6224):825-826.
 49. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107:4389-94.
 50. Anagnostou E, Soorya L, Brian J, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res.* 2014;1580:188-98.
 51. Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, et al. Oxytocin enhances brain function in children. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110:20953-8.
 52. Chiang HL, Liu CJ, Hu YW, et al. Risk of cancer in children, adolescents, and young

- adults with autistic disorder. *J Pediatr*. 2015;166:418-23.
53. Kao H, Buka S, Kelsey K, et al. The correlation between rates of cancer and autism: An explanatory ecological investigation. *PLoS One*. 2010;5:2e9372.
 54. Crespi b. Autism and cancer risk. *Autism Research*. 2011;4:302-310.
 55. Gannon WT, Martinez JE, Anderson SJ, et al. Cancer and copy number variants in an autism diagnostic clinic. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34:379-81.
 56. DiCocco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci*. 2006;26:6897-906.
 57. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121-8.
 58. Tanne JH. Maternal obesity and diabetes are linked to children's autism and similar disorders. *BMJ*. 2012;344:e2768.
 59. Xu G, Jing J, Bowers K, et al. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disor*. 2014;44(4):766-75.
 60. Dodds L, Fell DB, Shea S, et al. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41:891-902.
 61. Bale TL, Baram TZ, Brown AS, et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):314-9.
 62. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod. Toxicol*. 2015b;56:155-169.
 63. Li M, Fallin MD, Riley A, et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disorders. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152206.
 64. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*. 2014;123:236-42.
 65. Sullivan EL, Riper KM, Lokard R, et al. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav*. 2015;76:153-61.
 66. MMWR Surveill Summ 2014 Mar 28; 63(2):1-21. Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years- Autism and Developmental disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States; 2010.
 67. Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(3):870-883.
 68. Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, et al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132:e1276-e1283.
 69. Baron-Cohen S, Auyeung B, Norgaard-Pedersen B, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular Psychiatry*. 2015;20:369-376.
 70. Kosidou K, Dalman C, Widman L, et al. Maternal polycystic syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(10):1441-8.
 71. Lee BK, Arver S, Widman L, et al. Maternal hirsutism and autism spectrum disorders in offspring. *Autism Res*. 2017; 10(9):1544-1546.
 72. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001;358(9298):2069-73.
 73. Navarette-Munoz EM, Valera-Gran D, Manoli Garcia de la Hera, et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: An INMA cohort study. *BMJ Open*. 2015;5:e009202.
 74. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, et al. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health*. 2011;11:46.
 75. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IFG2 gene in the very young child. *PLoS One*. 2009;4(11):e7845.
 76. Beard CM, Panser LA, Katusic SK. Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism? *Medical Hypotheses*. 2011;77:15-17.
 77. King CR. A novel embryological theory of autism causation involving endogenous biochemicals capable of initiating cellular gene transcription: A possible link between twelve autism risk factors and autism

- 'epidemic'. *Medical Hypotheses*. 2011;76: 653-660.
78. Rogers EJ. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look at a possible link. *Medical Hypotheses*. 2008;71(3):406-10.
79. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1): 100-111.
80. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomized trials: Meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013;381:1029-36.
81. Zestra-van der Woude PA, De Walle HEK, Hoek A, et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1059-65.
82. Johnston RB. Will increasing folic acid in fortified grain products further reduce neural tube defects without causing harm?: Consideration of the evidence. *Pediatric Research*. 2008;63(1):2-8.
83. van Uiter EM, Steegers-Theunissen R. Influence of maternal folate status on human fetal growth parameters. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:582-595.
84. Bilbo SD, Jones JP, Parker W. Is autism a member of a family of diseases resulting from genetic / cultural mismatches? Implications for treatment and prevention. *Autism Res Treat*. 2012;2012:910946.
85. Schultz ST, Klonoff-Cohen H, Wingard DL, et al. Breastfeeding, infant formula supplementation, and autistic disorder: The results of a parent survey. *International Breastfeeding Journal*. 2006;1:16.
86. Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI, et al. Effect of suboptimal breastfeeding on occurrence of autism: A case-control study. *Nutrition*. 2011;28:e27-e32.
87. Hahr JY. Iatrogenic autism. *Medical Hypotheses*. 2013;81:251-252.
88. World Health Organization. *Infant and young child feeding: Model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals*. Geneva: World Health Organization; 2009.
89. Quiqley MA, Henderson G, Anthony MY, et al. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD002971.
90. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:323-326.
91. Zhou SS, Zhou YM, Li D, et al. Early infant exposure to excess multivitamin: A risk factor for autism. *Aut Res Treat*. 2013; 2013:963697.
92. Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS. Socioeconomic disparity in the prevalence of autism spectrum disorder in Wisconsin. *WMJ*. 2009;108(5):253-5.
93. Thomas P, Zahorodny W, Peng B, et al. The association of autism diagnosis with socioeconomic status. *Autism*. 2012;2:201-13.
94. Leonard H, Glasson E, Nassar N, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011; 6(3):e17875.
95. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a U.S cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11551.
96. Durkin MS, Maenner MJ, Baio J, et al. Autism Spectrum Disorder among US children (2002-2010): Socioeconomic, Racial, and Ethnic Disparities. *Am J Public Health*. 2017;107(11):1818-1826.
97. Metcalfe NB, Monaghan P. Growth versus lifespan: Perspectives from evolutionary ecology. *Experimental Gerontology* 2003; 38:935-940.
98. Rollo CD. Growth negatively impacts the life span of mammals. *Evolution and Developments*. 2002;4(1):55-61.
99. Berryman D, Christiansen JS, Johannsson G, et al. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: Lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(6):455-471.
100. Holzenberger M. Animal models with reduced GH and/or IGF-1 signaling have been shown to have extended lifespan as compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):S23-7.
101. Bartke A. Healthspan and longevity can be extended by suppression of growth hormone signaling. *Mamm Genome*. 2016; 27(7-8):289-99.
102. Bilinski T, Paszkiewicz T, Zadrag-Tecza R. Energy excess is the main cause of

- accelerated aging of mammals. *Oncotarget*. 2015;6(15):12909-19.
103. Kinney-Forshee BA, Kinney NE, Steger RW, et al. Could a deficiency in growth hormone signaling be beneficial to the aging brain? *Physiol Behav*. 2004;80(5): 589-94.
 104. Artandi SE. Telomeres, telomerase and human disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(12):1195-7.
 105. Pauliny a, Devlin RH, Johnsson JI, et al. Rapid growth accelerates telomere attrition in a transgenic fish. *BMC Evolutionary Biology*. 2015;15:159.
 106. Park MC, Park D, Lee EK, et al. Genoc analysis of the telomeric length effect on organismic lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396(2):382-7.
 107. Heidinger BJ, Blount JD, Boner W, et al. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:1743-8.
 108. Tzanetakou I, Katsilambros N, Benetos A, et al. "Is obesity linked to aging?" Adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Research Reviews*. 2012;11:220-229.
 109. Hartmann N, Boehner M, Groenen F, et al. Telomere length of patients with major depression is shortened but independent from therapy and severity of the disease. *Depress Anxiety*. 2010;27:1111-1116.
 110. de Souza Costa D, Valadao Freitas rosa, D, Guimaraes A, et al. Telomere length is highly inherited and associated with hyperactivity-impulsivity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015; 8:28.
 111. Li Z, Tang J, Li H, et al. Shorter telomere length in peripheral blood leukocytes is associated with childhood autism. *Sci Rep*. 2014;4:7073.
 112. Nelson CA, Varcin KJ, Coman NK, et al. Shortened telomeres in families with a propensity to autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(7):588-94.
 113. Weng NP. Telomere and adaptive immunity. *Mech Ageing Dev*. 2008;129:60-6.
 114. Goronzy J, Fujii H, Weyand C. Telomeres, immune aging and autoimmunity. *Experimental Gerontology*. 2006;41:246-251.
 115. Cohly HHP, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol*. 2005; 71:317-41.
 116. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: A new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006;80:1-15.
 117. Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behavioral and Brain Sciences*. 2008;31:241-320.
 118. Crespi B, Matthew G. Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs. *Evolution, Medicine & Public Health*. 2015; 1:216-53.
 119. Crespi B, Stead P, Elliot M. Comparative genomics of autism and schizophrenia. *PNAS*. 2010;107(1):1736-1741.
 120. Nilsson E, Stalberg g, Lichtenstein P, et al. Fetal growth restriction and schizophrenia: A Swedish twin study. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8(4):402-8.
 121. Eide MG, Moster D, Irgens LM, et al. Degree of fetal growth restriction associated with schizophrenia risk in a national cohort. *Psychol Med*. 2013;43(10): 2057-66.
 122. Byars S, Stearns S, Boomsma J. Opposite risk patterns for autism and schizophrenia are associated with normal variation in birth size: Phenotypic support for hypothesized diametric gene-dosage effects. *Proceedings of the Royal Society*. 2014;281:20140604.
 123. Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, et al. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(1):48-52.
 124. Takagai S, Dawai M, Tsuchiya KJ, et al. Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;83(2-3):303-5.
 125. Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, et al. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: A review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(3):347-56.
 126. Chen YW, Lin PY, Tu KY, et al. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: A meta-analysis and systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:925-33.
 127. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2011; 16:960-972.

128. Sorenson HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, et al. Height, weight and body mass index in early adulthood and risk of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(1):49-54.
129. Zammit S, Rasmussen F, Farahmand B, et al. Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: A longitudinal study of 1 347 520 Swedish men. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(5): 378-85.
130. [Werner S, Malaspina d, Rabinowitz J. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: Population-based multilevel study. *Schizophrenia Bulletin.* 2007;33(6):1373-1378.
131. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, et al. Cancer in schizophrenia: Is the risk higher or lower? *Schizophrenia Research.* 2005;73:333-341.
132. Barak Y, Achiron A, Mandel M, et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. *Cancer.* 2005;104(12): 2817-2821.
133. Tabares-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *The Lancet Oncology.* 2011;12:604-608.
134. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al. Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Arch Gen Psychiatr.* 1996;53(1):25-31.
135. St. Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese Famine of 1959-1961. *JAMA.* 2005;294:557-62.
136. Xu J, He G, Zhu J, et al. Prenatal nutritional deficiency reprogrammed postnatal gene expression in mammal brains: Implications for schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;18(4):1-9.
137. Reser JE. Schizophrenia and phenotypic plasticity: Schizophrenia may represent a predictive, adaptive response to severe environmental adversity that allows both bioenergetic thrift and a defensive behavioral strategy. *Medical Hypotheses.* 2007;69:383-394.
138. Marchetto M, Belinson H, Tian Y, et. Al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6): 820-835.
139. Marchetto M, Belinson H, Tian Y, et.al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6): 820-835.

© 2018 Megremi; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<http://www.sciencedomain.org/review-history/24758>

Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: μια ολιστική προσέγγιση

ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΝΕΑ - Homeo News
ΜΑΡΤΙΟΣ-ΜΑΪΟΣ 2011, Τεύχος 20

Αμαλία Φ. Μεγρέμη, παιδίατρος, M.D., M.Sc. Πανεπιστημίου Αθηνών, M.Sc. Κλασικής Ομοιοπαθητικής Πανεπιστημίου Αιγαίου



ο αυτισμός είναι σοβαρή νευροαναπτυξιακή διαταραχή (δηλαδή, συμβαίνει κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου στα βρεφονηπιακή ή και κατά την ενδομήτρια ζωή ακόμη), που δεν αποτελεί συγκεκριμένο νόσημα, αλλά σύνδρομο χαρακτηριστικών προβλημάτων στη συμπεριφορά.



Ειδικότερα, ο αυτισμός περιλαμβάνει μια τριάδα διαταραχών που αφορούν και επηρεάζουν ταυτόχρονα:

– Την κοινωνική επαφή, συναλλαγή και ανταπόκριση

Τα αυτιστικά παιδιά δεν επιθυμούν, ούτε μπορούν να αναπτύξουν διαπροσωπικές σχέσεις με τους άλλους, αποφεύγουν τη βλεμματική επαφή, έχουν ανέκφραστο πρόσωπο, είναι απόμακρο και αδιάφορο, και παρουσιάζουν έλλειψη κοινωνικής ή συναισθηματικής ανταπόκρισης.

– Τη λεκτική αλλά και τη μη λεκτική επικοινωνία-φαντασία

Στα αυτιστικά παιδιά, η επικοινωνία παρουσιάζει σοβαρή διαταραχή. Ο λόγος μπορεί να ελλείπει παντελώς ή όταν υπάρχει να είναι διαταραγμένος. Μπορεί ακόμη να είναι επαναληπτικός, γκολαλικός ή ακατάληπτος. Επίσης, τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν έλλειψη ποικιλίας αυθόρμητου, συμβολικού παιχνιδιού ή κοινωνικού μιμητικού παιχνιδιού.

– Τη συμπεριφορά και το εύρος επιλογής απτή

τυπους και περιορισμένους τομείς ενδιαφέροντος. Συχνά είναι εμφανής η ανελαστική προσκόλληση σε συγκεκριμένες, μη λειτουργικές, επαναλαμβανόμενες «ιεροτελεσιές», στερεοτυπίες, καθώς και επαναλαμβανόμενοι κινητικοί αυτοματισμοί (π.χ., ρυθμική κίνηση χεριών) και προσκόλληση με τμήμα ενός αντικειμένου. Συνήθως αντιδρούν με εκρήξη θυμού όταν προσπαθήσεις να τους αλλάξεις τη δραστηριότητα που κάνουν και αντιστέκονται σθεναρά σε κάθε αλλαγή της ρουτίνας τους.

Ακριβώς επειδή ο αυτισμός αποτελεί σύνδρομο, ο όρος που έχει επικρατήσει σήμερα είναι «διαταραχές αυτιστικού φάσματος», στις οποίες με την ισχύουσα κατάταξη του 1994 (DMS-IV) και το εγχειρίδιο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ICD-10 (1993) περιλαμβάνονται οι ακόλουθες 5 υποομάδες:

1. Αυτιστική διαταραχή (autism), με μεγάλη επερωγένεια έκφρασης του, μπορεί πλέον να τα κριτήρια της αυτιστικής διαταραχής



2. Σύνδρομο Asperger: Πρόκειται για διαταραχή στην κοινωνικότητα με περιορισμένο εύρος ενδιαφερόντων, χωρίς διαταραχή στην επικοινωνία και με φυσιολογική νοημοσύνη.

3. Διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή - μη άλλως καθοριζόμενη (Pervasive developmental disorder; PDD-NOS). Περιλαμβάνει περιπτώσεις παιδιών με αυτιστική συμπτωματολογία, η οποία όμως δεν πληροί απόλυτα τα διαγνωστικά κριτήρια καμιάς διαταραχής του φάσματος. Η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή ως διάγνωση είναι τόσο συχνή όσο ο αυτισμός και το σύνδρομο Asperger μαζί. Το 50% των παιδιών που ταξινομούνται σε αυτήν την κατηγορία της αυτιστικής διαταραχής, ενώ παρουσιάζουν μειονεξίες στις κοινωνικές και επικοινωνιακές δεξιότητες, δεν πληρούν τα κριτήρια για τη στερεότυπη/επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά (τρίτος τομέας διαταραχής στον αυτισμό, όπως ορίστηκε παραπάνω).

4. Αποδιοργανωτική διαταραχή (Disintegrative disorder, σύνδρομο Heller): Περιλαμβάνει παιδιά τα οποία ενώ αναπτύσσονται φυσιολογικά, εμφανίζουν αιφνίδια παλινδρόμηση, μεταξύ δύο έως δέκα ετών, με απώλεια ήδη κεκτημένων γνωστικών ικανοτήτων και τυπική αυτιστική συμπτωματολογία που δεν οφείλεται σε νευροεκφυλιστικό νόσημα ή σχιζοφρένεια.

5. Σύνδρομο Rett: Πρόκειται για γενετική διαταραχή που εμφανίζεται σε κορίτσια και χαρακτηρίζεται από αναπτυξιακή παλινδρόμηση, αυτιστική συμπτωματολογία, επίκτητη μικροκεφαλία και τυπικές στερεοτυπίες χεριών.

Είναι πάντως, γεγονός ότι το αυτιστικό φάσμα είναι ευρύτατο και περιλαμβάνει παιδιά με βαρύτερες διαταραχές στην επικοινωνία, που οδηγούν σε χρόνια, σοβαρή αναπηρία, αλλά και παιδιά με πολύ ήπιες εκδηλώσεις, τόσο που αρκετά συχνά το πρόβλημα δεν αναγνωρίζεται.

Από την άλλη, είναι γεγονός ότι δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για τον αυτισμό και καμία θεραπεία δεν είναι κατάλληλη για όλους. Η αντιμετώπιση των αυτιστικών διαταραχών είναι κατά κύριο λόγο εκπαιδευτική. Ειδικότερα, απαιτείται πρώιμη, εντατική, δομημένη και στακοποιημένη εκπαιδευτική παρέμβαση, καθώς και επιπρόσθετες θεραπείες αποκατάστασης (π.χ., εργοθεραπεία, λογοθεραπεία).

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού παρουσιάζουν ιδιαίτερα σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο που οι μελετητές να μιλούν για «επιδημική έξαρση» της νόσου. Αν και έχει διευρυνθεί το διαγνωστικό πλαίσιο, όπως αναφέρθηκε, και έτσι περισσότερες διαταραχές εντάσσονται πλέον εντός του αυτιστικού φάσματος, σκεδόν δεν αμφισβητείται η αυξημένη επίπτωση του αυτισμού γενικότερα στις σύγχρονες κοινωνίες, καθιστώντας τον τελευταίο σημαντικό υγιεινός

και η παθογένεια είναι εν πολλοίς άγνωστες ή αδιευκρίνιστες. Ποικίλοι γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, κανένας όμως δεν μπορεί αποκλειστικά να διεκδικήσει τον κυρίαρχο αιτιοπαθογενετικό ρόλο στη διαταραχή. Σίγουρα πρόκειται για νόσο πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, και η πιο επικρατούσα άποψη είναι ότι πρόκειται για νευρο-ανοσολογική διαταραχή.

Δεδομένου ότι η αυτιστική διαταραχή διέπεται από χαρακτηριστικά όπως η αδιευκρίνιστη αιτιοπαθογένεια/πρόγνωση, η ανύπαρκτη σχεδόν θεραπεία και πρόληψη, η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια και άρα έλλειψη προβλεψιμότητας, η φαινοτυπική πλαστικότητα, η πολυπλοκότητα, η ανομοιογένεια και η έλλειψη γραμμικότητας, δεν μπορεί παρά να μελετηθεί με όρους πολύπλοκων-δυναμικών συστημάτων, καθώς μόνο έτσι ενσωματώνεται η πληθώρα των παραγόντων που επηρεάζουν την εκδήλωσή της.

Από την άλλη, η πυρετική αντίδραση ενορχηστρώνεται από τον εγκέφαλο, μέσω πολύπλοκων ανοσολογικών ρυθμίσεων και, άρα, αποτελεί και αυτός έκφραση του νευρο-ανοσολογικού μηχανισμού του οργανισμού. Αυτό σημαίνει ότι τόσο οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού όσο και η πυρετογόνος αντίδραση αποτελούν δίκτυα διαλόγου και επικοινωνίας των δύο πρωτευόντων συστημάτων του οργανισμού, του νευρικού και του ανοσοποιητικού, και μοιράζονται κοινά γλωσσικά εργαλεία μεταξύ τους (κυτταροκίνες και άλλα μόρια ενδοεπικοινωνίας). Άρα, είναι εύλογο να υφίσταται κάποια συσχέτιση μεταξύ τους.

Πιθανολογούνται **4 κατευθύνσεις διασύνδεσης του πυρετού με την αυτιστική διαταραχή:**

1. Πυρετός της εγκύου

Ο πυρετός της εγκύου μητέρας μπορεί να συνδέεται με αυτιστική διαταραχή του τέκνου της αργότερα.

2. Παρουσία πυρετού στα αυτιστικά παιδιά

Η παρουσία πυρετού στα αυτιστικά παιδιά έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της αυτιστικής τους συμπεριφοράς, αλλά και με βελτίωση των αυτιστικών τους στοιχείων, κάτι που είναι σε μια γενική θεώρηση παράδοξο όσο και εξαιρετικά ενδιαφέρον. Πιθανώς υπάρχει υποομάδα αυτιστικών παιδιών που έχουν τη δυνατότητα αυτής της τελευταίας αντίδρασης. Θα ήταν σημαντικό να διευκρινιστεί αν αυτή η υποομά-



δα απαρτίζεται από τα αυτιστικά άτομα υψηλότερης λειτουργικότητας ή καλύτερης έκβασης. Αν αυτό ισχύει, συνάδει με τη θεωρία των επιπέδων υγείας (Βυθούλκας), όπου τα άτομα που έχουν τη δύναμη ανάπτυξης πυρετικής αντίδρασης ανήκουν σε υψηλότερο επίπεδο υγείας και τυγχάνουν ευνοϊκότερης εξέλιξης.

3. Απουσία πυρετού στα αυτιστικά παιδιά

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο πυρετός μπορεί να απουσιάζει στα αυτιστικά παιδιά ή τουλάχιστον ότι τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά λιγότερους πυρετούς σε σχέση με τα φυσιολογικά από νευροαναπτυξιακής εξέλιξης παιδιά. Επίσης, αναφέρεται ότι τα αυτιστικά παιδιά τείνουν να έχουν περισσότερα χρόνια προβλήματα (από το γαστρεντερικό) σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά.

4. Καταστολή του πυρετού με τη χρήση αντιπυρετικών (παρακεταμόλη) και αυτιστική διαταραχή

Η χορήγηση των αντιπυρετικών πιθανώς παρεμβαίνει στη φυσιολογική ανοσολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, οδηγώντας σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως είναι ο αυτισμός, σε ορισμένα γενετικά και ανοσολογικά προδιατεθειμένα άτομα. Αυτή η απευθείας σύνδεση της παρακεταμόλης με την ανοσιακή απάντηση (ένα είδος ανοσοκαταστολής) εγείρει πολλούς προβληματισμούς για τη χρήση της.

Οι παρατηρήσεις και οι προβληματισμοί που εκτίθενται στην παρούσα μελέτη χρήζουν περαιτέρω εμπεριστατωμένης μελέτης. Ωστόσο, η ανάπτυξη σήμερα τόσο πολύπλοκων νοσολογικών οντοτήτων, όπως είναι οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, απαιτεί συνολική και δυναμική θεώρηση του διπόλου υγείας-ασθένειας και σημαντική περίσκεψη στον τρόπο που θα επιλεγεί για τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levy S, Mandell D, Schultz R. Autism. *Lancet* 2009; 374:1627-38
2. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*. 2005; 94:2-15
3. Waterhouse L. Autism Overflows: Increasing Prevalence and Proliferating Theories. *Neuropsychol Rev* 2008; 18:273-286
4. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2007; 28:235-58
5. Bellw S.C. Autism and environmental influences: Review and commentary. *Rev Environ Health* 2007; 22: 139-156
6. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(2):219-25
7. Mutter J, Naumann J, Schneider R, et al. Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(5):439-46
8. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2008; 10:4-12
9. Ashwood P, Water J. A Review of Autism and the Immune Response. *Clinical and Developmental Immunology* 2004; 11(2):165-174
10. Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 2008; 12:293-307
11. Good P. Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Alternative Medicine Review* 2009; 14(4):364-372
12. Becker K, Schultz S. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Medical Hypotheses* 2010; 74:7-11
13. Vithoulkas G, Woensel E. Levels of Health. International Academy of Classical Homeopathy. Center of Homeopathic Medicine SA, 2010.
14. Vithoulkas G, Carino S. The "continuum" of a unified theory of diseases. *Medical Science Monitor* 2010; 16(2):SR 7-15
15. Gottesman II, Hanson DR. Human Development: biological and genetic processes. *Annu Rev Psychol* 2005; 56:263-86
16. Gardener H, Spiegelman D, Buka S. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195:7-14
17. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:115-118
18. Johnston V, Zimmerman A, et al. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 120:e1386-e1392
19. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003; 3:9-14
20. Raju T. Hot Brains: Manipulating Body Heat to Save the Brain. *Pediatrics* 2006; 117(2):e320-e321
21. Iyonouchi H, Geng L, Cushing-Ruby A, Quarashi H. Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *Journal of Neuroinflammation* 2008; 5:52
22. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Developmental and Behavioral Pediatrics* 2006; 27(2):S120-S127

Fever as a predictive factor in the autism spectrum disorders

Amalia S. F. Megremi
University of Athens, Greece

Autism spectrum disorders (ASD) display a marked increase nowadays and there is considerable research interest in determining factors which are associated with the disorder. Literature data indicate that there are differences in susceptibility to various infections between normal and autistic children. In addition, some autistic children show improvement in their behavior during febrile incident and repression of fever (through antipyretics) might be associated with the onset of autism. Since fever has been associated with mental illness since the time of Hippocrates already and the presence of fever is associated with a favorable outcome in various pathologic conditions, it is assumed that there are two subgroups of autistic children: Those who have the possibility to develop acute febrile incidents and those who develop acute incidents without fever. If this is the case, it is important to know whether there are differences between the two subgroups in various biomarkers and, if the first subgroup consists of autistic people of higher functionality and better outcome, or not. If such a classification is real, is there a possibility for the fever to be used as a predictor of the autism outcome and of whether that person will achieve an acceptable level of functionality in the future? If there are positive answers to these questions, are autistic children, who develop fever, at a very critical stage in evolutionary terms, where it is very important not to lose the defense mechanism of fever development and thus must use the fever repression methods (antipyretics) with caution? If it is confirmed that autistic children with high fevers are of higher functionality, it is possible for preventive intervention programs to be developed where children are exposed to the least possible chemical drugs intervention or even selective vaccination. Further experimental, epidemiological and clinical studies are necessary to investigate the above.

Biography

Amalia Megremi graduated from Medical School in University of Athens-Greece with excellent mark. She won two scholarships during her studies. Amalia received her first Master of Science in Health Informatics at the University of Athens with excellent mark and her second Master of Science in Holistic Alternative Therapeutic Systems at the University of Aegean-Greece with excellent mark too. She is specialized in Pediatrics and currently serves as a Head Pediatrician at the Iliion Socio-Medical Center (University Hospital "Attikon", Athens). She presented her research findings at national and international conferences and journals and she is reviewer for international medical journals. Amalia interested in autism, immunology, infectious diseases and alternative medicine.

smegremi@yahoo.gr

Reviewers

Aixa Y Aleman-Diaz,
University of St Andrews, UK

Alberto Borraccino, University of
Torino, Italy

Michael Fitzgerald, Ireland

Irene García-Moya, University of
Hertfordshire, UK

Ioanna Grivea, University of Thessaly,
Greece

Dirk Van Gysel, O.LVrouw
Hospital, Belgium

Bob Sallis, UC Riverside School of
Medicine, USA

Teresa Santos, Universidade de
Lisboa, Portugal

George Syrogiannopoulos, University
of Thessaly, Greece

PEDIATRICS | CONFERENCE ABSTRACTS

8th Excellence in Pediatrics Conference - 2016 Book of Abstracts

Cogent Medicine (2016), 3: 1265203

¹Khoo Teck Puat-National University Children's Medical Institute, National University Health System; ²Yong Loo Lin School of Medicine, National University Health System; ³Psychological Studies Academic Group, National Institute of Education Singapore; jennifer_kiing@nuhs.edu.sg

Introduction: Clinic visits may miss up to 70% of children with problems in developmental, behavioural, and social emotional skills when accurate screening tools are not used. In developing countries the practice has been to adapt screening tools originally developed for use in Western cultures. Cross cultural adaption of screening tools is critical to ensure that developmental screening tools accurately screen for 'at risk' children. The PEDS (Parent Evaluation of Developmental Status) is one such screening tool used and adapted widely. The questionnaire elicits parents' 'concerns' about their child's development, learning and behaviour. The PEDS was adapted for use in Singapore but significant 'over-reporting' of concerns was initially reported by parents. We wondered if childcare professionals in Singapore could screen for developmental risk with the PEDS. Use of the PEDS to elicit concerns from childcare professionals has not been explored, as the tool is intended for parents. Multi source feedback from both parents and other caregivers provides essential information for the paediatrician screening for delays.

Purpose: This study explored the potential role of preschool teachers' concerns to screen children for developmental delays and behavioural issues using the PEDS in Singapore.

Materials and Methods: The PEDS is a 10-item questionnaire instrument used for reporting parents' concerns for their children's development, learning and behavior. Respondents indicate "yes," "a little," or "no" to 10 questions about the child's development. Scoring criteria vary by each domain and the child's age. Children are categorized as high, moderate or low risk according to the number of significant concerns raised. A total of 1357 English responses from teachers of 9 preschool centres were analyzed.

Results: The teachers' reporting of rates of concerns closely matched that of norming studies from parent reports in the US (2012). Preschool teachers reported 2 or more significant concerns (high risk of disability category) in 7.5% of children in their preschool (US norms 6–12%). Parents and teachers had the least agreement in 4 domains: expressive language, behavior, social emotional and school.

Conclusion: Teachers rates of concerns for children in all risk categories matched that of recent US 2012 norming data for the PEDS. The PEDS has good potential to be used as a developmental screener by preschool teachers in Singapore. This study suggests the possibility that in developing or third world countries, teachers may be reliable screeners of developmental risk and behavioural issues in children and provide vital information for paediatricians.

ID: 77/ PO2: 38 POSTER

Autism: A Disorder Related to the Capacity to Love

Amalia Megremi

University of Aegean, Department of products and systems design engineering, Greece; asmegremi@yahoo.gr

Introduction: ASDs are increased and etiopathogenesis is unidentifiable.

Purpose: It is essential for new aspects to emerge.

Material and methods: Literature review.

Results: It was Kanner first who observed that all of the autistic children had come of highly intelligent parents and there were very few really warmhearted fathers and mothers in the whole group, in his 1943 paper "Autistic Disturbances of Affective Contact" in journal *Nervous Child*. At this early point of his study of autism, Kanner wasn't necessarily suggesting cause and effect. In 1967 Bruno Bettelheim, director of the University of Chicago's orthogenic School for disturbed children, published *The Empty fortress: Infantile autism and the Birth of the Self*, a book that popularized Kanner's notion of the refrigerator mother. Contemporary studies show that oxytocin levels are decreased in autism. Also, numerous clinical trials of oxytocin in ASD therapy are ongoing today, as it has been shown that use of oxytocin in autism results in encouraging improvements in social cognition and attachment. But, oxytocin is "the peptide that binds": it has been recognized as implicated in social

development and bonds, affiliative behaviors, and promotes parental nurturing and increases the salience of social stimuli. It is very important that testosterone exhibits opposite effects from oxytocin on diverse aspects of cognition and behavior. Autism is related to increased testosterone also (males are affected more frequently, extreme male brain theory, testosterone-related medical conditions and prenatal androgen exposure contributes to the development of ASDs). Studies show lack of mirror neuron activity in several regions of autistic brain. Mirror neurons are involved in social interaction and empathy. Autistics have great difficulty attributing wants and needs to others, or what others are thinking and feeling (theory of mind deficit). But, love and empathy are unbreakable related to each other.

Conclusion: It is possible that autism constitutes the nosological equivalent of love and compassion deficiency (including lack of self-love) and aggression predominance (including self-destructive behaviors) in contemporary world. From this point of view, it is essential for families, who intend to be parents, especially mothers-to-be, to live in an environment full of love, sympathy, compassion and help and decreased prenatal stress. It is very important for societies to offer full support for mothers-to-be in this direction. In addition, WHO declares that love is the most important thing to bring up and nurture healthy children (security is the second one and food, education and other values follow).

ID: 154/ PO2: 39 POSTER

Cranioencephalic Malformations and Orofacial Clefts- A Review of a Portuguese Central Hospital

Cristina Ferreras¹, Vanessa Gorito¹, Marta Isabel Pinheiro¹, Rita Moita¹, Tiago Taveira-Gomes², Mafalda Sampaio¹, Ana Maia¹, Cleft Lip and Palate Multidisciplinary group¹

¹Department of Pediatrics, Integrated Pediatrics Hospital, Centro Hospitalar São João, Porto-Portugal;

²Covelo Primary Healthcare Unit, Northern Branch of National Health Service, Porto-Portugal; cristinaferreras87@gmail.com

Introduction: Orofacial clefts (OFC) are the most common types of birth defects, arising in about 1.7 per 1000 newborns. Their etiology may be multifactorial, genetic or teratogenic and can be presented alone, associated with other malformations or integrating several syndromes. The cranioencephalic malformations (CEM) may be present and influence the prognosis of these children.

Purpose: The aim of this study was to know the CEM prevalence in patients with OFC.

Materials and Methods: Retrospective study of medical reports of patients that attend Cleft Lip and Palate multidisciplinary group at Hospital S. João in Porto-Portugal from January 1992 until December 2015. OFC were classified according Spina classification: cleft lip (CL), cleft lip and palate (CLP), isolated cleft palate (CP) and atypical clefts (AC).

Results: There were 568 patients with OFC, of these 101 (18%) had CEM which 64% were female. CEMs have been classified into five groups: i) cephalic perimeter alterations (42%), subdivided in macrocephaly (17%) and microcephaly (83%); ii) brain malformations (25%) subdivided in corpus callosum involvement (63%), holoprosencephaly (26%) and cerebral hypoplasia (1%); iii) cranial malformations (15%); iv) CRF disorders or congenital hydrocephalus (10%); and v) neural tube defects (8%). CP was the most common OFC, found in 55% of patients with CEM. Twenty-four per cent had family history of CEM and OFC. Fifty-five per cent of patients with CEM had an identified syndrome. Development delay was present in 35% of these patients, 25% had neurosensorial deafness and 6% epilepsy.

Conclusion: Due to the increased risk of associated CEM in children with OFC further diagnostic investigation is essential, especially using methods, such as magnetic resonance imaging of central nervous system. Considering the variety of changes, it is necessary that these patients are followed in reference centers.

ID: 234/ PO2: 40 POSTER

The Acute Effects of "Kinesio Tape" on Balance in Adolescent with Down Syndrome: A Case Report

Deniz Tuncer, Busra Kepenek Varol, H.Nilgun Gurses

Bezmialem Vakif University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul, Turkey; tuncerdeniz82@gmail.com

Results

Thirty-five patients with a mean age of 10.1 years (3–15.7 yrs) were referred over the six-month period, 18/35 to the neurology service. Nine patients were referred with red flag symptoms including nocturnal or early morning headaches, vomiting or progressive worsening in headaches. The presence or absence of red flag features was omitted in 12 referrals. Relevant family history was included in 17 % of referrals. Clinical exam details were absent in 26 % of referrals. On average patients waited 124.2 days for their appointment. Those with red flag symptoms waited on average 108.6 days. Twelve patients (34 %) were referred for imaging and 9/10 MRIs performed were normal (34 %). One patient was found to have two incidental ependymal cysts in the right lateral ventricle. Of the patients with a headache variant diagnosis, classical migraine was the most common at 45 %, followed by tension headache at 28 %. Lifestyle modification was the most common advice, prophylaxis included Riboflavin and Pizotifen and acute treatment with triptans.

Conclusion

Low patient referral numbers may be accounted for by patients accessing services through the emergency department or the Paediatric Assessment Unit. As referral information was often suboptimal, we aim to introduce a template for referral for primary care colleagues in order to correctly identify patients in most need of rapid access to paediatric services.

771

Neurology**A young boy with recurrent episodes of vomiting: the importance of early diagnosis**

Maria Loureiro¹, Mariana Pinto¹, Magalys Sotto¹

¹Pediatrics, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Portugal

Introduction

Papillary tumor of the pineal region (PTPR) is a newly described entity, which has been recently included in the World Health Organization classification of central nervous system tumors.

Case-report

A 5-year-old boy presented twice, in 72 hours, to the emergency department with vomiting with no other symptoms. Was discharged with antiemetic treatment. He returns on the 4th day of illness with headache, vomiting and diplopia. Radiologic studies revealed triventricular hydrocephalus secondary to a space-occupying lesion in the pineal region. Endoscopic third ventriculostomy was performed to treat hydrocephalus and the lesion was biopsied. Complete resection of the tumor was subsequently performed. The diagnosis of PTPR was established on immunohistopathological examination. Postoperative radiotherapy resulted in complete regression of the tumor with no evidence of tumor recurrence at 12 months.

Conclusion

Papillary tumors of the pineal region constitute a rare entity, with a difficult diagnosis, an uncertain prognosis, and a high risk of local recurrence. They must be treated by a combination of surgery and radiotherapy. This case shows the importance of a detailed clinical history and physical examination to a child presenting with symptoms of intracranial hypertension.

177

Neurology**Basic principles rightfully governing the design of tools in autism: a physicians's perspective**

Amalia Megremi¹, Ioannis Darzentas¹

¹Product and System Design Engineering, University of Aegean, Greece

Background

Effective therapy of autism does not exist. So, it is urgency for tools that could contribute to functional autonomy of autistics.

Objective

Formulation of principles that govern the design of tools in autism.

Methods

Literature review

Results

Individualization: There are autistics who get easily bored, so the stimulation must be high in order to maintain their attention, and others who are disturbed by the simultaneous presence of different stimuli. Therefore, tools must be dynamic in order to compensate for changing patterns of autistics. **Complexity:** Autistics have lost their complexity and behave in a uniform, predictable, stereotypic manner. The aim is to learn the concept of accepting the unpredictable governing the real world. **Gradation:** The complexity that will be provided for learning should be gradually enriched, so that it can be accepted by the autistics. **Controlled Flexibility:** The tool should give the complexity of the situation to be learned the possibility either to increase (if the procedure learning progresses) or decrease (if it does not progress). **Familiarity:** Autistics have excellent resistance to unfamiliar experiences. So, tools must include activities familiar to them. **Repeatability:** The tool must provide the possibility of repetition (autistics learn better in a ritually stereotyped manner). **Generalization:** Generalization (in autism lacks-deficit in theory of mind) is the capacity to enable the newly-acquired abilities in the real world. **Self-control:** The tool must enable individuals to watch themselves performing tasks in which they have been trained (activation of mirror neurons, whose defectiveness in autism is significant). **Human Factor:** The human factor when using tools to acquire skills (trainer's voice, gestures, presence of peers) is necessary so that the "autistic individual does not become more autistic".

Conclusions

Maintenance of these principles could contribute to the effectiveness of tools for autistics and to the achievement of functional autonomy of the latter.

696

Neurology**Case Report****Headaches and Finding of Lipoma Intraduralis Intramedularis Regio C1/C4**

Dubravka Mitrović¹, Tijana Lalić¹, Vera Vujović¹

¹Primary health center "Dr Simo Milosevic" Cukarica, Belgrade, Serbia

Introduction

Headaches in children are very common symptom. About 75 % of children had a headache at least once a year, while 30 % have recurrent headaches. They can be primary, inorganic and secondary, organic. The secondary may be caused by brain trauma, vascular disease and brain tumors. Brain tumors are the second most frequent in children after leukemia. The incidence is 4 per 100 000 children. Good history and early diagnosis are the most important for the outcome of the disease.

Case

A girl aged 9 coming to the examination because of a knock to the head. There were no signs of brain contusion. Even before the knock, the girl was complaining of periodical headaches treated by ibuprofen. She was born with mild hypotonia (CNS Ultra Saund and EEG examinations were normal), due to which the physical treatment was performed during the first 5 years of life. Myopia was diagnosed at age of seven. Neurological examination didn't reveal pathological deficiencies. MRI shows expansive intradural lesion (52 × 27 × 19 mm) of craniocaudal extension from the Framen Ovale Magnum up to the level C4, in the dorsal part of the spinal canal. The mutation compresses the medulla but without the signs of myelomalacia and cerebrospinal fluid flow obstruction. The girl has been operated and the PH findings showed that it was an intramedullary lipoma, a very rare primary benign tumor. Follow-up MRI of endocranium and cervical spine showed present remains of lipoma (45 × 21 × 15 mm) with milder degree of medulla compression.

Reviewers

Aixa Y. Aleman-Diaz,
University of St Andrews, UK

Mark Beattie,
University Hospital Southampton,
UK

Alberto Borraccino,
University of Torino and HBSC,
Italy

Michael Fitzgerald,
Ireland

Leanne Goh,
University College London Hospital,
UK

Dirk van Gysel,
O.L Vrouw Hospital Aalst

Kenneth J. Mack,
Mayo Clinic, USA

Colin Michie,
Imperial and University
College, UK

Francesc Palau,
University of Barcelona, Spain

Roy K. Philip,
University of Limerick, Ireland

Alan D. Rogol,
University of Virginia, USA

Damian Roland,
University of Leicester, UK

Bob Sallis,
UC Riverside School of Medicine,
USA

Penny Salt,
University College London Hospital,
UK

George Syrogiannopoulos,
University of Thessaly, Greece

Jutte van der Werff Ten Bosch,
Paola Childrens Hospital, Belgium
Excellence in Pediatrics Institute,
Switzerland

EiP

EXCELLENCE IN
PEDIATRICS

VIENNA
7-9 DECEMBER



PEDIATRICS | CONFERENCE ABSTRACTS

9th Excellence in Pediatrics Conference - 2017 Book of Abstracts

Cogent Medicine (2017), 4: 1408251

ID: 174 / PO1: 7

Poster Presentation Topics: Allergy, Immunology & Pulmonology, Emergency Pediatrics
Effectiveness of Ramathibodi Pediatric Asthma Guideline On the Hospitalization Rates of Children Presented to Emergency Room with Asthma Exacerbation

Uthen Pandee, Koonkoaw Roekworachai, Wiparat Manuyakorn, Harutai Kamalapun
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand; uthenp@hotmail.com

Background: Asthma exacerbation remains common problems in emergency rooms (ER) worldwide. Ramathibodi's Pediatric Acute Asthma Management (R-PAAM) guideline was developed since 2013. Objective: To evaluate the R-PAAM guidelines' effectiveness. Our hypothesis is appropriate management of pediatric asthma in ER may prevent hospitalization.

Method: Retrospective chart review acute asthmatic attack pediatric patients whom visited ER at Ramathibodi hospital since April 2011 to January 2015. The patients were categorized into guidelines used and non-guidelines used group. Matched case-control 1:1 by propensity score matched using 7 covariates. Comparisons were made between 2 groups in terms of admission rate, ICU admission rate, time spent in ER and ER revisited rate within 7 days.

Results: The total of 385 ER visits was recruited. Sixty four percent had mild exacerbations (clinical scores 0-3). One hundred fifty visits were matched and divided into case-control. Admission rate (28% vs. 44%, $p=0.041$) was lower in guideline-used group, especially in mild exacerbation patients (5.7% vs. 31.6%, $p=0.005$). Time to first inhaled bronchodilator (10 min vs. 13 min, $p=0.037$) and systemic steroid (51 min vs. 62 min, $p=0.039$) were also shorter in guideline-used group. ICU admission rate (4% vs. 6.7%, $p=0.467$), time spent in ER (88 min vs. 95 min, $p=0.368$), and revisited rate within 7 days (7.4% vs. 4.8%, $p=0.595$) were not significantly different amongst the two groups.

Conclusion: R-PAAM guideline seems to be the hospitalized-reduction tool for pediatric patients who had exacerbation, especially for mild severity. Early systemic steroid and bronchodilator administration seems to be contributing factors.

ID: 172 / PO1: 8

Poster Presentation Topics: Child Mental Health
Autism as a "Narcissistic" Disorder: Social Implications

Amalia Megremi
University of the Aegean, Greece; asmegremi@yahoo.gr

Introduction: ASDs are increased and etiopathogenesis is unidentifiable.

Purpose: It is essential for new aspects to emerge.

Material and Methods: Literature review.

Results: At mythology, Narcissus was a handsome young man who was indifferent to the love expressed by others and did not respond to the love of the Nymph Echo. One day he saw his reflection in the waters of a spring and was so enchanted – it was the only thing he managed to love – that he wanted to touch it. This was impossible since, as soon as his hand touched the water, it dissolved. In his insistence to succeed, he eventually drowned. Early characteristics of autistic children are reduced eye contact, inability to share not only a game but also interests or emotions, while later they may develop difficulties in understanding the feelings and intentions of others (theory of mind). These autistic characteristics are a deficiency in prosocial behavior (a form of social behavior aimed at the benefit of other people or society as a whole through help, sharing and cooperation) and empathy. The deficiency in prosocial behavior observed in autism reflects the failure of developmental transition from the "self" (egocentric approach) to the "other" (allocentric approach). So, autism is a "narcissistic" disorder where empathy, friendship, affection for others, help, sharing and cooperation are handicapped areas. Research has revealed the anatomical and biological basis of neural circuits involved in empathy and prosocial behavior. The anterior cingulate cortex as an anatomical structure and oxytocin as a neurotransmitter play a predominant role in these functions and both are disturbed in autism.

Conclusions: According to the above and given that the incidence of autism is growing dramatically today, the question arises whether we are heading towards societies where egocentrism, narcissism, callous-unemotional behavior, lack of friendship and affection will be dominant. Does, like Narcissus of Greek Mythology who was deaf to the call of the enamoured with him Echo until he died admiring himself in the river, the modern autistic reflects the indifference of society to the request for affection, reciprocal help and altruism? Thus, it is imperative for parents and health professionals to timely detect the early characteristics of prosocial behavior deficiency in infants (and early intervene), not only because it leads to timely detection of autistic disorder (personal benefit), but also because it contributes to the creation of societies where altruism, cooperation and reciprocal help will be dominant (social benefit).

ID: 222 / PO1: 9

Poster Presentation Topics: General Pediatrics, Rare Diseases

Balance Evaluation in a Child with Congenital Radioulnar Synostosis

Busra Kepenek Varol, Zeynep Hosbay
Bezmialem Vakif University, Turkey; busrakepenek@gmail.com

Introduction: Congenital radioulnar synostosis (CRUS) is a rare malformation that causes restriction of supination and pronation movements of the forearm. Children with CRUS have difficulty in some activities, such as eating, washing the face, drinking from the cupboard, while the child can perform daily activities. Upper extremities movements can affect on standing and balance. The aim of the study is to examine the effects of upper extremity deformities on balance in a child with CRUS.

Case Report: A 7-year-old male patient with CRUS was admitted to the physical therapy unit who have not undergone a surgery. Upper extremity joint range of motion (EHA) measurements were performed with a goniometer and hand functions were assessed using the Jebsen Hand Function Test (JHFT). The balance was assessed with the Biodex Balance System® (BBS) and limits of stability (LoS), and modified clinical test of sensory interaction integration (m-CTSIB) tests were performed. The results times (seconds) of subtest of the JHFT were evaluated as writing 39 and 49.97, page turning 7.6 and 9.08, small objects 9.81 and 6.41, feeding 17.11 and 14, checkers 5.12 and 4.36, light objects 3.78 and 3.4, heavy objects 2.96 and 2.85 for non-dominant and dominant hand respectively. According to "Neutral 0 Method", the right forearm pronation angle was measured as 90°, supination 0° and left forearm pronation angle 80°, supination -80°. The results of LoS with BBS were evaluated as "directional control" transition forward 19, backward 68, left and right 29 (the goal scores for transition forward, left and right were 65 and for transition backward was 30). BBS m-CTSIB test were evaluated with eyes open-closed firm surface, and eyes open-closed firm surface. The sway index according to composite score of m-CTSIB were found 2.02 (the goal mean score was 0.81).

Conclusion: It was observed that he had difficulty in subtests of JHFT particularly as writing, page turning and feeding. Compared to the JHFT results of healthy children of the same age group, (Baegley SB, 2016), our case was completed the subtest in longer periods, except for the light and heavy object. In the balance tests performed with BBS, our case's scores were considerably lower than the goal scores. The forces and moments brought by upper extremity movements can affect standing and balance. We think that balance assessment in patients with upper extremity dysfunction will affect the treatment positively, and increase the quality of life of the patient.

ID: 225 / PO1: 10

Poster Presentation Topics: Emergency Pediatrics

Characterizing Unintentional Poisoning Cases At the Pediatric Emergency Department At Wolfson Hospital Between 2008 and 2016

Hila Wiener¹, Bat-Hen Annie Daviko Levi^{1,2}, Ilona Brants¹, Svetlana Buslovich Khayumov¹, Olga Mandelgeim¹, Gila Meirson¹, Gideon Karplus¹, Ilan Dalal¹

¹Wolfson Medical Center, Israel; ²Clalit Health Services, Israel; amram.hila@gmail.com

EiP

EXCELLENCE IN PEDIATRICS

PRAGUE 6-8 DECEMBER

 cogent
medicine

CELEBRATING  YEARS

IMPROVING CHILD
HEALTH GLOBALLY
www.ineip.org

Reviewers

Damilola Adeyanju, University of St Andrews, UK

Alberto Borraccino, University of Turin, Italy

Carolina Catunda, University of Luxembourg,
Luxembourg

Alina Cosma, RCSI, Romania

Fiona Cox, University of St Andrews, UK

Leanne Goh, University College London Hospital, UK

Ioanna Grivea, University of Thessaly, Greece

Sylvia Kamphuis, Erasmus MC, University Medical
Center Rotterdam, The Netherlands

Amaya Azcoaga Lorenzo, University of St Andrews, UK

Gina Martin, University of St Andrews, UK

Joanna Mazur, Institute of Mother and Child, Poland

Marina Melkumova, HBSC, Armenia

David Fraile Navarro, University of St Andrews, UK

Roy K. Philip, University Hospital Limerick & University
Maternity Hospital Limerick, Ireland

Alan D. Rogol, University of Virginia, USA

Damian Roland, University of Leicester, UK

George Syrogiannopoulos, University of Thessaly, Greece



PEDIATRICS | CONFERENCE ABSTRACTS

10th Excellence in Pediatrics Conference - 2018 Book of Abstracts

Cogent Medicine (2018), 5: 1544190

 cogent oa



C, changes in evacuation characteristics. Recurrences of convulsive seizures, same characteristic, more atonic in intervals of 30–60 days the following 5 months associated with febrile process of 38.3°C. When 13-months-old, head movements are added without loss of consciousness, 1–3 per day called “Head Drops”.

Physical Exploration: Weight 9Kg, Height 71cm, Body temperature 37.9°C to 38.3°C, Heart Rate 124 pm, Breathing Rate 36pm, Oxygen saturation 97%, Glasgow 15, GENERAL STOOL TEST. Entamoeba histolytica, STOOL CULTURE. Salmonella enterica, LUMBAR PUNCTURE. Normal. Negative lcr culture, ELECTROENCEPHALOGRAM. Wave tip image, MAGNETIC RESONANCE IMAGING. Temporary Mesial Sclerosis.

Results: We have applied diazepam 0.3–0.5mg/kg/dose, phenytoin 20 mg/kg/day, metronidazole 30 mg/kg/day, metamizole 10 mg/kg/day, paracetamol 20 mg/kg/day, and with valproic acid 25–40 mg/kg/day, levetiracetam 30 mg/kg dose and clobazam 0.1–0.3 mg/kg/day oral the crisis has been controlled. Psychomotor development has been normal. The etiology of the crises in this case is cryptogenic.

Discussion and Conclusions: Children under 12-months-old with febrile convulsive seizures have a 50% risk of recurrence with body temperature below 38°C at the time of the crisis and recurrence in the same febrile outbreak. The seizures were refractory to antiepileptic drugs, behaving as a Syndrome of Epilepsy with myoclonic-atonic crisis; as described by Dooze in 1970; children are previously normal, with a history of febrile seizures in 11–28%, the evolution of this syndrome is variable, 50–89% stops having crisis after 3 years, 58% with a normal IQ.

ID: 194

Cogent Medicine

The Concept of Self-Reference in Autism

Amalia Megremi¹, John Darzentas^{1,2}

¹University of Aegean, Greece; ²University of York, United Kingdom

Introduction: Autism is a disorder in the individual's communication with others. But, what is the relationship of the autistic person with his/herself? How is the autistic person self-referred? Does communication disorder in autism not only related to interpersonal relationships but also to the intrapersonal self-referential relationship of the individual with himself/herself?

Purpose: Investigation of self-reference in autism.

Materials and Methods: Literature review.

Results: Main finding in autism is the disorder of mirror neurons. Mirror neurons are activated when the individual observes someone else's actions and when the individual performs the same actions him/herself. Mirror neurons teach me empathy and sympathy for the other individual, but also for myself. Consequently, in autism, there is a deficit both in the interpersonal social interaction of the individual with others but also in the intrapersonal self-referential relationship of the individual with himself/herself. Clinical features of autism related to the way an autistic individual refers to himself/herself are: (1) Sensory disorders: Sensory disorders occur in 90% of autistics: they look for intense stimuli (intense music, intense skin pressure), they do not tolerate sensory overload (they cannot wear certain fabrics, eat particular foods) or they do not respond to all to normal sensory stimuli (while the acoustic pathway is intact, they do not respond to the call of their name). (2) Reaction to pain: Autistic children often have an increased pain threshold. (3) Self-injuries: Self-injuries occur in 25–50% of autistics. The more limited the ability of the autistic individual to communicate (and hence interpersonal skills), the greater the likelihood of such behaviors, suggesting indirectly that there is a correlation between interpersonal relationships and the relationship of one's self, and that a disorder at one level implies a disorder at the other one. The above clinical features suggest that in autism the relationship with the self is deficient, and that is why the individual performs actions (sensory disorders, self-injuries, low reaction to pain) that could enhance it.

Conclusions: In autism it is not only the relationship between the individual and the others which is disturbed, but also the relationship with himself/herself. The absence of activation of mirror neurons in autistic people is a major finding suggesting this dual disorder, while the clinical features mentioned support this finding. Finally, the disturbed relationship to others comes from, or ends up in, a disturbed relationship with the self (bidirectional correlation). Expanding the rationale, does love/compassion towards the self reflects love/compassion towards others and vice-versa?

ID: 289

Cogent Medicine

Adolescent-Focused Human-Centred Design: A Tool for Meaningful Engagement of Young People in Health Research, Program Planning and Evaluation

Colleen Davison, Valerie Michaelson
Queen's University, Canada

Purpose: Human-Centred Design (HCD) is an approach to research and problem-solving that actively seeks human perspective at each stage of the problem-solving process—whether that is defining or observing the problem, brainstorming possible solutions, conceptualizing a chosen action, developing a plan of action or implementing the solution. It emphasizes dignity, access and cultural appropriateness. Although the UN Convention on the Rights of the Child states that when young people are the focus of research, they have the right to be consulted, this is not always standard practice among health researchers and development professionals doing monitoring and evaluation. The purpose of this poster is to highlight the concept of adolescent-focused HCD, providing positive examples including from our work at the Queen's University Child Health 2.0 initiative (www.childhealth2.com), and to emphasize the opportunities of this approach for paediatrics more broadly.

Focus: Adolescent-focused HCD specifically applied in the area of adolescent medicine aims to actively and very intentionally engage youth in problem-solving. It recognizes that children and adolescents have a unique, and non-adult, perspective that—although not necessarily more or less valued than an adult perspective—should be specifically sought. This is particularly true because HCD principles emphasize that in order for solutions to be effective, the population of focus should be involved in the problem-solving at all stages. Adolescent-focused HCD has five main iterative stages (empathize, define, ideate, create prototypes, testing). HCD has many similarities with participatory action research and integrated knowledge translation, but focuses more specifically on the creation and testing of effective solutions. Adolescent-focused HCD has been previously used to inform interventions for reduction of sexually transmitted infections, gender-based violence, injuries and substance abuse as well as to increase use of health care services by young people. Yet, it is still relatively unknown as a mainstream approach.

Significance: Adolescents represent important stakeholders and collaborators in health programming, health system research and development work that involves them. In many contexts, this is a new idea. Adolescent-focused HCD provides a structure through which meaningful engagement of young people can occur for problem-solving related to health promotion, health protection, disease prevention and effective treatments.

Target Audience: The audience for this poster will be researchers and practitioners interested in finding effective ways to address adolescent health issues. It will be of specific interest to those with interest in, and possible opportunity for application of, this innovative, practical and structured way to meaningfully engage youth.

EiP

EXCELLENCE IN
PEDIATRICS

COPENHAGEN
5-7 DECEMBER

11th EDITION

2019

PRELIMINARY PROGRAMME

www.ineip.org



PEDIATRICS | CONFERENCE ABSTRACTS

11th Excellence in Pediatrics Conference - 2019 Book of Abstracts

Cogent Medicine (2019), 6: 1694205

rehydration and probiotic. On the sixth day of the disease, maculopapular exanthema appears on the trunk, disappearing at digitopression, and on the 8 day, onset of painful erythematous nodules on the anterior surface of the lower limbs of various sizes. No arthralgia or fever. At the objective examination, nodules were identified in the lower limbs compatible with erythema nodosum, without further changes. After treatment with anti-inflammatory and oral azithromycin, he had complete resolution of gastrointestinal symptoms and cutaneous nodules. In coproculture, identification of *Campylobacter jejuni* spp *jejuni*.

Conclusion: Infection is the most commonly identified etiology in erythema nodosum, and it's important to know the possible complications of common pathologies for adequate recognition and orientation.

ID: 174/Poster Viewing 1: 26

Poster Presentation

Neuropsychology Theories that could Help ASDs Caregivers and Designers to Understand the Disorder: A Review

Megremi, Amalia^{1,2}; Darzentas, John¹

¹University of the Aegean, Greece; ²Ilion Socio-Medical Center, Athens, Greece

Introduction: Cure for autism does not exist. Behavioural intervention programs and appropriately designed tools can help.

Purpose: Identification of neuropsychology theories that could help caregivers and designers to understand the disorder.

Methods: Literature review.

Results: Foundational theories for ASDs are: 1) Theory Of Mind: The ability of an individual to recognize the mental states (beliefs, desires, intentions, imagination, emotions) of others. Autistics have a deficit of theory of mind: they do not understand that other people have thoughts and that those thoughts may be different from their own (mind-blindness). 2) Theory Of Executive Dysfunction: Many autistics are thought to lack certain executive functions that control cognitive processes. This impairment would be the origin of their stereotyped and repetitive behaviours. 3) Weak central coherence Theory: Failure to see the big picture. It explains the unusual attention to details and the piecemeal information rather than the global processing many autistics have. 4) Gestalt Theory: The whole of anything is greater than the sum of its parts. The ability to look at an object as a whole, not just as individual pieces, poses another cognitive processing issue for autistics (he/she may find it difficult to "break" the whole image into meaningful parts-the individual may focus on the pieces that grab their attention the most). 5) Sensory Integration Theory: The detection, integration, and use of the sensory information that helps a person interact with his/her environment. Autistics often have abnormal responses to incoming sensory information from the surrounding environment (hyper-sensitive/hypo-sensitive) due to the inability to process information from several senses. 6) Flow Theory: Flow state is the mental state in which a person performing an activity is fully immersed in a feeling of energized focus and enjoyment. This state is not related to the hyperfocus behaviour of autistics (rigid/repetitive behaviours, narrow interests). These behaviours come from the desire of autistics for predictability and to maintain control over their environment-however the accomplishment of flow state would be a target when designing for autistics. 7) Social Learning Theory: According to this theory, "I learn through observation and imitation of others". There is a deficit of this theory in autism: autistics are not interested in other people, or maybe they perceive them like objects-not persons (disorder inactivation of mirror neurons).

Conclusions: It is necessary for ASDs caregivers and designers to utilize multiple theories/models/perspectives from different research fields in order to understand the disorder and develop appropriate intervention strategies.



50^ο Πανελλήνιο
Παιδιατρικό
Συνέδριο

WWW.PED-CONGRESS.GR

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ
ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ

AA076

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΝΙΔΩΣΗΣ ΜΕ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ STREPTOCOCCUS PYOGENES

Ουρανία Αλεξανδροπούλου¹, Ιωάννα Ζήκα¹, Ευρυδίκη Μήτσιου¹, Δήμητρα Καρανή¹, Ελένη Σούκι², Κων/νος Μακρυγιάννης¹

¹ Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείου Αγρινίου
² Μικροβιολογικό τμήμα Νοσοκομείου Αγρινίου

AA077

ΠΟΣΟΣΤΟ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΣΕ ΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

Αμαλία Μεγρέμη, Ευσταθία Φλώρου, Σοφία Καρρά
Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ψίου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

AA078

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ: ΜΙΑ ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αμαλία Μεγρέμη
Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ψίου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

AA079

ΑΥΤΟΜΑΤΟ ΠΝΕΥΜΟΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ: ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ 12 ΕΤΩΝ

Ιωάννης Γαρδέλης¹, Αικατερίνη Νουρλόγλου¹, Βασίλειος Κάββουρας¹, Χάρη Βαγγοπούλου¹, Κασσιανή Κέκκου¹, Αικατερίνη Δημητρίου¹, Φανή Μαμέκα, Παναγιώτης Διακάκης¹, Κωνσταντίνος Χρόνης², Νικόλαος Κοσμαδάκης², Ηλίας Κάπρος³

¹ Παιδιατρική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Ζακύνθου, Ζάκυνθος
² Χειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Ζακύνθου, Ζάκυνθος
³ Ακτινολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Ζακύνθου, Ζάκυνθος

AA080

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αθάνασος Φίλιας¹, Παναγιώτα Παναγάκη², Νίκος Λατζούνης¹, Μαρία Λάμνη¹, Στέλιος Κατσαούνης¹, Σοφία Κροντηρά¹, Ιωάννης Παννακόπουλος³

¹ Γ.Ν. Παιδων Πατρών «Καραμανδάνειο», Πάτρα
² Ιδιώτης Φυσικοθεραπεύτρια, Πάτρα
³ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

AA081

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΣΤΑ ΕΙ. ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ Γ.Ν. ΣΠΑΡΤΗΣ

Ζωή Καρατάσιου, Αγγελική Κουλούρη, Ιωάννης Παναγιώτου
Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν. Σπάρτης

AA082

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΣΕ 1600 ΠΑΙΔΙΑ ΗΛΙΚΙΑΣ 8 ΜΗΝΩΝ-5 ΕΤΩΝ ΤΟΥ ΔΗΜΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

Σταύρος Αντωνόπουλος, Παναγιώτης Μερτζίδης, Φώτιος Παπαγιάννης, Μαρία Ανατολιωτάκη, Ελένη Κόκορη
Γενικό Νοσοκομείο «Βενιζέλιο-Πανάνειο» Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης

AA083

Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΞΕΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ Μαργαρίτα Μπουρνέλι Τσαπρούνη, Αργυρώ Πιτ Παιδιατρικό Τμήμα, Γενικό Νο

AA084

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ Ευφροσύνη Κοντέλλη-Μ Γαλανόπουλος² Γεώργιο νία Παπαδοπούλου¹, Μα¹ Γενικό Νοσοκομείο Πύργου¹, ² Κέντρο Υγείας Γαστούνης ³ Κέντρο Υγείας Ανδρίτσαινας

AA085

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ Κ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Δ Βασιλική Σιδηροπούλου Ελένη Βούρτη Γενικό Νοσοκομείο Βέροιας Β

AA086

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΑΠΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝ Βασιλική Σιδηροπούλου Ελένη Βούρτη¹ Γενικό Νοσοκομείο Βέροιας, ² Κ.Υ. Αλεξάνδρειας, Γενικό Νο

AA087

ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΣΕ Ε ΜΩΞΗ ΜΕ ΠΑΡΒΟΪΟ Β1: Σουλτάνα Κολυβά, Χριστ Κλέππερ-Κωφοπούλου, Γ Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης

AA088

ΕΡΨΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑΣ ΣΕ ΑΙ Σουλτάνα Κολυβά, Μαρ Ντανιέλλα Κλέππερ-Κωφ Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΥΡΕΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ: ΜΙΑ ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Αμαλία Μεγρέμη

Εισαγωγή: Ο αυτισμός παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση και υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον καθορισμό παραγόντων που σχετίζονται αιτιοπαθογενετικά, προγνωστικά, προληπτικά ή/και θεραπευτικά με τη νόσο.

Σκοπός: Η αιτιοπαθογένεια του αυτισμού δεν είναι διευκρινισμένη, καθώς γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί, ενώ η επικρατέστερη άποψη είναι ότι πρόκειται για νευροανοσολογική διαταραχή. Από την άλλη, ο πυρετός αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό που ενορχηστρώνεται από τον εγκέφαλο, μέσω πολύπλοκων ανοσολογικών ρυθμίσεων και άρα αποτελεί και αυτός έκφραση του νευροανοσολογικού μηχανισμού του οργανισμού. Άρα ενδιαφέρουσα είναι η ανεύρεση πιθανής συσχέτισης μεταξύ αυτισμού και πυρετού.

Υλικό και μέθοδος: Ανασκόπηση άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: Ανευρέθηκαν 4 κατευθύνσεις διασύνδεσης του αυτισμού με τον πυρετό.

- 1) *Πυρετός της εγκύου* μπορεί να σχετίζεται με αυτισμό του τέκνου της αργότερα.
- 2) *Παρουσία πυρετού στα αυτιστικά παιδιά:* η παρουσία πυρετού στα αυτιστικά έχει συσχετιστεί με επιδείνωση αλλά και με βελτίωση των αυτιστικών τους στοιχείων, κάτι που είναι σε μια γενική θεώρηση παράδοξο όσο και εξαιρετικά ενδιαφέρον.
- 3) *Απουσία πυρετού στα αυτιστικά παιδιά:* μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυτιστικά παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά λιγότερους πυρετούς σε σχέση με τα φυσιολογικά παιδιά.
- 4) *Καταστολή του πυρετού (παρακεταμόλη) και αυτισμός:* αντιπυρετικά (π.χ παρακεταμόλη) πιθανώς παρεμβαίνουν στη φυσιολογική ανοσολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου, οδηγώντας σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές (π.χ αυτισμός) σε γενετικώς και ανοσολογικώς προδιατεθειμένα άτομα.

Συμπεράσματα: Περαιτέρω μελέτες μπορεί να διερευνήσουν αν τα αυτιστικά που αναπτύσσουν εμπύρετα έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση ή όχι (ανάγοντας τον πυρετό ως προγνωστικό παράγοντα της αυτιστικής διαταραχής), ενώ προγράμματα προληπτικής παρέμβασης (προσεκτική χορήγηση αντιπυρετικών στα αυτιστικά και τις εγκύους) μπορεί να αναπτυχθούν.



THE ROLE OF FEVER IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS: A HOLISTIC APPROACH

POSTER PRESENTATION A-555-0010-00368

Amalia S. F. Megremi

Ilion Socio-Medical Center, General University Hospital “Attikon”, Athens, Greece

Background: Autism display a marked increase nowadays. Consequently, there is research interest in determining factors which are etiopathogenetically, prognostically, preventively or/and therapeutically associated with the disorder.

Aim: Genetic, epigenetic and environmental factors have been implicated in the autism etiopathogenesis and the prevailing view is that autism is a neuro-immune disorder. Fever is an adaptive evolutionary mechanism, which is orchestrated by the brain through complex immunological settings and therefore it constitutes an expression of neuroimmune mechanism too. Therefore, it is important to investigate the possible correlation between autism and fever.

Methods: International literature review.

Results: 4 directions, which connect fever and autism, have been finding out.

- 1) *Fever of a pregnant mother* probably is connected with autistic children.
- 2) *Fever in autistic children:* Fever in autistics has been related to not only aggravation but also to improvement of autistic behavior, fact that is as paradoxical as important too.
- 3) *Absence of fever in autistic children:* Studies have shown that autistic children have statistically significant fewer fevers compared with normal children.
- 4) *Fever suppression (paracetamol) and autism:* The administration of paracetamol possibly interferes with normal immune development of the brain leading to neurodevelopmental disorders (e.g. autism) in genetically and immunologically predisposed individuals.

Conclusions: Further studies can investigate if the autistics who develop fever have more favorable outcome than those without (so the development or not of fever may become a predictive/prognostic factor of autism) and it is possible for preventive intervention programs (careful administration of antipyretics in autistics and pregnant) carried out.

Scientific Programme

Thursday, 4 December 2014

PP008 THE FACTORS THAT AFFECT LONG-TERM BREASTFEEDING FORM DATA ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC HEALTH SURVEY IN TURKEY**Yalçın, S. Songül***; Yalçın, Suzan²¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey;²Selçuk University Faculty of Veterinary Medicine, Turkey**PP009 BREASTFEEDING AND MATERNAL HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE****Ahmadi, Seyed Ebrahim***; Mozafari, Ramin²; Safavi, Eisa³; Paykani, Toktam³; Sharifian, Maryam³; Shahzadehfazeli, Hasan⁴¹Iranian Biological Resource Center (ACECR), Department of Social Welfare, University of Social Welfare and Rehabilitation, Iran;²Child Health Research Center, Tehran Medical Science Branch of ACECR, Iran;³Department of Social Welfare, University of Social Welfare and Rehabilitation, Iran;⁴Iranian Biological Resource Center (ACECR), Iran**PP010 SHIFTED FROM EXCLUSIVE FORMULA FEED TO EXCLUSIVE BREASTFEED (RELACTATION)****Alkharji, Nora***

King Abdulaziz Medical City, Saudi Arabia

THEMATIC STREAM: CARDIOLOGY (PP011-PP013)**PP011 HOLTER ECG MONITORING IN CHILDREN WITH EXTRASYSTOLIC ARRHYTHMIA.****Maitpassova, Raikhan***; Toibayeva, Aigerim

Scientific Center of Pediatrics and pediatric Surgery, Kazakhstan

PP012 CARDIAC INVOLVEMENT IN NEUROFIBROMATOSIS 1Karatas, Zehra¹; Goksugur, Sevil Bilir¹; **Bekdas, Mervan***; Halyçyoglu, Sýddyka²;Cakýr, Emine Demirbas³; Goksugur, Nadir⁴¹Department of Pediatrics, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey;²Department of Radiology, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey;³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey;⁴Department of Dermatology, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey**PP013 AN ASYMPTOMATIC PATIENT WITH ISOLATED CONGENITALLY CORRECTED TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES AND COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK**Karatas, Zehra; Goksugur, Sevil Bilir; **Bekdas, Mervan***; Kucukbayrak, Beyhan

Department of Pediatrics, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey

THEMATIC STREAM: CHILD MENTAL HEALTH / PSYCHIATRY (PP014-PP015)**PP014 THE OVERVIEW OF HYPNOTHERAPY TO OVERCOME NAIL BITING IN CHILDREN****Maharani, Siti Latifah*** Rizali, Ervin; Riyanti, Eriska

Universitas Padjadjaran, Indonesia

PP015 AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND COMPLEX SYSTEMS THEORY**Megremi, Amalia***

University Hospital Attikon, Greece

Scientific Programme

Thursday, 4 December 2014

THEMATIC STREAM: CHILDREN'S ENVIRONMENTAL HEALTH (PP016-PP018)**PP016 CHILDREN'S SAFETY CULTURE AND PROMOTION: AS PERCEIVED BY UNDERGRADUATE PEDIATRIC NURSING STUDENTS****Refaat, Jakleim***; Moawad, Magda

Faculty of Nursing, Egypt

PP017 SECOND HAND SMOKE EXPOSURE IN THE ODESSA REGION, UKRAINE: PREVALENCE AND ASSOCIATION WITH RESPIRATORY DISEASES IN INFANTS**Kuzmenko, Tetiana***; Aryayev, Mykola¹; Kukushkin, Vitalii¹; Lowe, John²¹Odessa National Medical University, Ukraine;²University of the Sunshine Coast, Australia**PP018 OVERWEIGHT AND HIGH BLOOD PRESSURE IN PRESCHOOL CHILDREN: IDENTIFY TO EARLY INTERVENE****Aparício, Graça***; Costa, Ana Luisa²; Cunha, Madalena¹; Duarte, João¹; Albuquerque, Carlos¹¹Health School/Polytechnic Institute of Viseu, Portugal;²College of Natural Medicine/Bristol, UK**THEMATIC STREAM: DERMATOLOGY (PP019)****PP019 PRESENTATION OF PHAKOMATOSIS PIGMENTOVASCULARIS TYPE IIB WITH STURGE-WEBER SYNDROME AND KLIPPEL-TRENAUNAY SYNDROME**Goksugur, Sevil Bilir¹; Sereflican, Betul²; Goksugur, Nadir²; **Bekdas, Mervan***;Demircioglu, Fatih¹; Kabakus, Nimet¹¹Department of Pediatrics, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey;²Department of Dermatology, Abant Ýzzet Baysal University Faculty of Medicine, Bolu, Turkey**THEMATIC STREAM: ENDOCRINOLOGY (PP020)****PP020 PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM WITH DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM****Arora, Sunaina***

Chacha Nehru Bal Chikitsalaya, Delhi, India

THEMATIC STREAM: GASTROENTEROLOGY, NUTRITION & METABOLISM (PP021-PP032)**PP021 AN UNUSUAL PRESENTATION OF DIARRHOEA****Das, Arindam***; Venugopal, Pradeep¹; Stocks, Richard¹; Morris, Mary Anne²;Nicholson, James³; Chapman, John¹¹James Paget University Hospital, UK;²Norwich University Hospital, UK; ³Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK**PP022 MEMBRANE TRANSPORT DEFICIENCY: REVIEW OF 4 CASES****Sales Marques, Jorge***; Costa, Conceição¹; Ratola, Ana; Rocha, Dalila; Santos, Helena

Metabolic Unit - Serviço de Pediatria CHVNGaia/Espinho, Portugal

PP023 THINK AGAIN.THINK NP-CImrie, Jacqueline¹; **Mathieson, Toni***; Evans, Miriam²; Green, Jim²¹NPUK, UK;²INPDA, UK

Child Mental Health/ Psychiatry

PP014

THE OVERVIEW OF HYPNOTHERAPY TO OVERCOME NAIL BITING IN CHILDREN

Maharani, Siti Latifah*; Rizali, Ervin; Riyanti, Eriska
Universitas Padjadjaran, Indonesia

Nail biting is one of oral habits that many children do it on their infancy. The effect is attrition, rotation, malposition and spoil the tissue of periodontion around the teeth. It is because of force generated from the habit. Hypnotherapy is alternative therapy as effort for reducing nail biting. This study aims to description of hypnotherapy to overcome nail biting in children. The study was a quasi-experimental. The sample size was 24 children that girls and boys. The study was conducted by looking at recurrence and frequency after done hypnotherapy on seven days. The data gotten by description analysis with table that shows 33,33% respondences have no recurrence, 37,5% respondences have recurrence with decreasing frequency, 29,17% response have recurrence with constant frequency before hypnotherapy. The study concluded that hypnotherapy could be used for reducing nail biting in children.

PP015

AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND COMPLEX SYSTEMS THEORY

Megremi, Amalia*
University Hospital Attikon, Greece

Introduction: ASDs are significantly increased today and their etiopathogenesis is largely unidentifiable.

Purpose: Complex systems theory could contribute to understand autism and new perspectives about its prevention & therapy may be opened. Material and Methods Basic principles of complex systems theory and clinical characteristics of ASDs are reviewed in order to push forward novel correlations to understanding them.

Results: Heterogeneity is major feature of autism. Non-linear, complex, dynamical relationships govern the disorder, since plenty of factors have been no collectively, unpredictably implicated in its etiopathogenesis, phenotypic expression & prognosis. So, systems-level approach of disease evolution is required. Autism subphenotypes represent unhealthy attractors where organism as a whole system enters to, in order to maintain its stability & indicate that the organism exhibit marked sensitivity to initial conditions (butterfly effect). Systemic approach says that human being is an open system, where individual components interact between them & with the environment. Studies show abnormalities in brain connectivity, altered neurotransmitters & impaired systems (brain-gut) connectivity in autism. Also, autistics have impairment in communication. So, in autism the reduced connectivity at lower scale refers to reduced communication as an emergent property at the higher-macroscopic-clinical scale. Autistics are no more open systems as they don't exchange information with the environment. Autistics show early abnormal brain overgrowth, which is followed by premature arrest of brain growth later. Is autism an anabolic state where early overdevelopment results in exhaustion of feedback loops and subsequently reduced system performance later? Sameness touches on every aspect of autistics (restricted & repetitive behavior, food neophobia). Stereotype constitutes emergent property, which represents linearity, reduced diversity & complexity, high predictability, loss of adaptation. However, for living systems over-regulation & linearity is unhealthy and loss of complexity means disease (deficit in theory of mind). Autistic children have statistically significant fewer fevers and more chronic problems (e.g. gastrointestinal) compared with normal children. Also, autistic children may improve with fever. Given that fever is an energy-consuming mechanism, autistics who don't develop fever are probably trying to save energy in order to adapt in an environment hostile to them. Consequently, the possibility of fever development or not, represents the increased/decreased diversity, respectively, of autistic.

Conclusions: Autism consideration via complex-dynamic systems approach may help in pathogenesis understanding of the disease. Predictive factors it is possible to be recognized, new perspectives about



CIP 2015

4TH GLOBAL CONGRESS FOR CONSENSUS IN PEDIATRICS & CHILD HEALTH

MARCH 19-22, 2015 | BUDAPEST, HUNGARY

12. Dr. Or. Dr. D. Sc. Sa. 13. Fe. Ba. De. 14. Hy. Gary Diamond, Hadas Ofek, Bosmat Aharonson, Ilana Viner-Ribke, Yael Dlugatch, Esther Resnick *Neurology and Child Development, Schneider Children's Medical Center, Israel*
15. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar
Haitham Elbashir¹, Lubna Dekair¹, Yasmeen Mahmoud¹, Tawfeq Ben-Omran²
¹Children Rehabilitation, ²Clinical and Metabolic Genetics, Hamad Medical Corporation, Qatar
16. Has the Human Organism Lost its Complexity in Autism Spectrum Disorders? Some New Aspects
Amalia Megremi
University Hospital "Attikon", Ilion Sociomedical Center, Greece

● EMERGENCY MEDICINE

17. Parents' Attitudes toward Oral Rehydration Therapy in Children with Mild-to-Moderate Dehydration
Adi Klein, Vered Nir, Erez Nadir
Pediatric, Hillel Yaffe Medical Center, Israel
18. Abdominal Injuries Following Bicycle-Related Blunt Abdominal Trauma in Children
Baruch Klin¹, Yigal Efrati¹, Michael Vaiman², Eran Kozor³, Igor Jeroukhimov³, Ibrahim Abu-Kishk⁴
¹Pediatric Surgery, ²Ear Nose and Throat, ³Pediatric Emergency Room, ⁴Pediatric Intensive Care, "Assaf Harofeh" Medical Center and Sackler School of Medicine, Israel
19. Associated Factors with Prolonged Stay in Pediatric Observation Ward of Urban University Hospital in Thailand
Uthen Pandee
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

● NEONATOLOGY

20. 4 Years Review of Conjugated Hyperbilirubinaemia in a Tertiary Neonatal Referral Centre
Rana Alia, Hannah Shore, Alexandra Turi
Neonatology, Leeds Teaching Hospital NHS Trust, UK
21. Effect of L-Arginine on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis
JunCao Chen¹, PingYang Chen¹, Tao Bo¹, XiuQuan Zhang², Tao Wang¹
¹Neonatal Division, The Second Xiangya Hospital, Central South University, China, ²Dept. Obstetrics and Gynecology and Reproductive Genetics, University of Utah, USA
22. Dynamic p53 Protein Expression and Phosphorylation in the Kidneys of Rats that Experienced Intrauterine Growth Restriction
Pingyang Chen, Xiaori He, Zongde Xie
Department of Neonatology, Second Xiangya Hospital of Central South University, China
23. Epidemiological, Clinical and Evolution Aspects of Neonatal Meningitis
Sara Elatiqi, Meryem El-Bouz, Mounir Chems, Mouna Lehlmi, Abderrahim Habzi, Said Benomar
Pediatrics, Neonatology and neonatal intensive care unit in A.Harrouchi Hospital, Morocco

24. n the Neonatal unit in diji, Anass Ayyad, Sahar Messoudi, U Mohammed V. Mon...
atal Hypocalcemia Re diji, Sahar Messoudi, Al Farabi Hospital, CHU...
dominal Wall Defects iji^{1,2}, Sahar Messoudi, U Mohammed V. Neop...
27. Long-term Native Liver Survival an Card in Japan
Yan-Hong Gu¹, Akira Matsui²
¹Graduate School of Public Health, ²Te for Children and Mothers, National Ce
28. Outcome of very low birth weight Bangladesh: A Faridpur Medical Co Anm Saiful Hasan, Barun Kanti Biswa
Department of Pediatrics, Faridpur M
29. Evaluation of Management of Susp Ben hamida Hayet¹, Zouhour Jowidi Manstouri², Fatma-Zahra Chioukh³
¹Departement of Intensive care and ² of Fattouma Bourguiba, Tunisia
30. Free Hyperbilirubinemia in Newbo Ben hamida Hayet, Ben Ameur Karim Fatma Zahra, Monastiri Kamel
Departement of Intensive care and ² Monastir, Tunisia
31. Effect of Folic Acid Supplementatio Intrauterine growth Retarded Rats Xiaori He, Zongde Xie, Pingyang Chen
Department of Neonatology, Second X
32. Paracetamol for Closing Patent Duct Elias Kassem¹, Erez Nadir², Sylvia Foldi
¹Pediatric, ²Neonatology, Hille-Yaffe M
33. Identification of Bacterial Pathogen Neonatal Sepsis
Junaid Khan
Neonatology, Al Rahba/ Johns Hopkin
34. Assessment of Hemodynamic Parar Elective Caesarean Section
Natasha Lashyna, Konstantin Vilchuk
Neonatology, Hospital "Mother and C
35. Parameter Estimation Kardiotokogr Natasha Lashyna, Konstantin Vilchuk
Neonatology, Hospital "Mother and C

**Poster Session I: Hemato - Oncology, Primary Care I, Neurology - Friday,
September 18, 2015 19:25**

Do Autism Spectrum Disorders Represent An "Over-supply" Phenotype? Some Implications

Amalia Megremi

*Ilion Socio-Medical Center, University Hospital "Attikon", Greece
Product and Systems Design Engineering, University of Aegean, Greece*

Background: ASDs are significantly increased today and their etiopathogenesis is largely unidentifiable.

Objective: There is considerable research interest in determining new aspects about the disorder.

Methods: Review literature.

Results: Autism as an anabolic state: Macrocephaly in autistic children during the first year of life possibly suggests neurons overdevelopment, impaired of their pruning. Increased BDNF and other neurotrophic-like factors in autism, suggest that enhanced anabolic activity in central nervous system mediates this brain overgrowth effect. Children with ASDs are also significantly longer and heavier at the first year of life (megalosomy & obesity), possibly due to a dysregulation of growth factors in general (IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, GHBP). Studies report also increased leptin levels in early onset autism sub-phenotype. ASDs affect females less frequently than males (1:4) and testosterone (both fetal and later life level) is increased (extreme male brain theory).

Enriched maternal environment in autism: Maternal metabolic conditions during pregnancy (diabetes, hypertension, obesity) may be associated with neurodevelopmental problems in children, included ASDs. Also, maternal high fat diet plays a critical role in programming the neural circuitry that regulates offspring behavior.

Enriched environment in child: Autism is often associated with altered levels of monoamines (serotonin, catecholamines). Excess multivitamin feeding (popular over the past decades) may be a potential risk factor for disturbed monoamine metabolism and contribute to increased autism prevalence nowadays.

Conclusions: Modern urban life style (obesity, diabetes, high fat diet consumption) may be significant epigenetic contributor to the recent ASDs rise. Autism maybe represent adaptive metabolism increase program and a "thrifty-less", "over-supply" phenotype, originated from enriched early-life metabolic and nutritional environment, either maternal or the childish itself. If it is so, it is of great importance for early-life nutritional preventive programs for pregnant women and children to be carried out, given that windows of plasticity close early during human development.



European Academy of Paediatrics

Paediatric Section of U.E.M.S (Union of European Medical Specialists)

Congress and MasterCourse

17-20 September, 2015 | Oslo, Norway

ID: 122 / POST2: Presentation 19

AUTISM FROM IMPAIRED CONNECTIVITY TO IMPAIRED COMMUNICATION AN UPWARD/DOWNWARD CAUSALITY MODEL IN ASDS

Amalia Megremi^{1,2}

¹University of Aegean, Product and Systems Design Engineering, Greece; ²University Hospital "Attikon", Ilion Socio-Medical Center, Greece

ID: 270 / POST2: Presentation 20

MYCOBACTERIUM GORDONAE IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT: A CASE REPORT

Catarina Liz, Ana Catarina Carvalho, Ana Lúcia Cardoso, Teresa Pena, Sara Soares, Joaquim Cunha, Susana Lira

Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Portugal

ID: 276 / POST2: Presentation 21

NEUROBORRELIOSIS AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME: COULD BE THE SAME DISEASE?

Ana Margarida Garcia, José Pedro Vieira, Maria João Brito

Hospital Dona Estefânia, Portugal

ID: 218 / POST2: Presentation 22

IS IT SAFE TO ABANDON 6-HOUR CRP TEST FOR NEONATES AT RISK OF GROUP B STREPTOCOCCUS?

Kiera Gee, Luke Williamson, Simon Hauser

Northern Health, Australia

ID: 232 / POST2: Presentation 23

CLINICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITAL-ACQUIRED ROTAVIRUS INFECTION IN NEWBORN INFANTS AND GENOTYPE ANALYSIS

Chun Soo Kim, Ga Hyun Lee, Jae Hyun Park, Dong Seok Kim, Sang Lak Lee

Keimyung University School of Medicine, Korea, Republic of South Korea

ID: 241 / POST2: Presentation 24

PERICARDIAL EFFUSION ASSOCIATED WITH PERIPHERALLY INSERTED CENTRAL VENOUS CATHETER IN A PRETERM INFANT

Chun Soo Kim, Yun Jung Kim, Jae Hyun Park, Hee Jung Choi, Sang Lak Lee

Keimyung University School of Medicine, Korea, Republic of (South Korea)

ID: 225 / POST2: Presentation 25

EFFECTIVENESS OF MLPA METHOD IN GENETIC DIAGNOSIS OF SEGAWA DISEASE

Haruo Shintaku, Hiroki Fujioka, Satoshi Kudo, Tomoko Sakaguchi, Takashi Hamazaki

Osaka City University Graduate School of Medicine

ID: 202 / POST2: Presentation 26

PROBIOTICS, PREBIOTICS AND SYNBIOTICS – EXCESSIVE USE OR A REAL NECESSITY?

Cristina Adriana Becheanu, Virginia Sobek, Ioana Nenciu, Adina Lazar, Andreia Nita, Iulia Florentina Tincu

"Grigore ALEXANDRESCU" Emergency Children Hospital, Romania

ID: 255 / POST2: Presentation 27

COMMUNITY-ACQUIRED PANTOEA SPP BACTERIEMIA IN A CHILD

Teresa Pena, Ana Lúcia Cardoso, Sara Soares, Catarina Liz, Gisela Silva, Ana Reis, Joaquim Cunha, Sandra Teixeira

Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

ID: 264 / POST2: Presentation 28

LIVER DISEASE IN ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN INFANTS

Tudor Lucian Pop¹, Alina Grama¹, Ana Stefanescu¹, Adrian Trifa², Mariela Militaru²

¹nd Pediatric Clinic, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Romania; ²Genetic Center, Cluj-Napoca, Romania

Poster session 2

Conclusions: Visceral Leishmaniasis is a frequent disease in Albania presented with a considerable number of cases per year. The most affected age group is from 1-4 years old, the male gender is the most affected and urban areas are also predominant over rural ones. It is noticeable a higher annual incidence of Leishmaniasis during the years 1995-2001.

ID: 103 / POST2: Presentation 18

POSTER

Topics: General Pediatrics

Keywords: t.o.x.o.p.l.a.s.m.o.s.i.s

A CASE REPORT OF LONGSTANDING TOXOPLASMOSIS CHORIORETINITIS

Raida Petrela¹, Eli Kallfa¹, Emarjola Brahimllari²

¹Faculty of medicine, University Hospital Center Mother Theresa, Albania; ²University Hospital Center Mother Theresa, Albania

Introduction: Congenital toxoplasmosis (CT) can elicit severe damage to several organs, especially the eye, and may be manifested at birth or later. The diagnosis of ocular toxoplasmic infection is based primarily on the characteristic ocular findings and supportive serologic evidence. It is generally well agreed on that macular lesions, involving the optic nerve, and cases with intense inflammation should be treated.

Objective: To describe a clinical presentation and reviews the current management options of reactivation of ocular inflammation, typical of a ocular toxoplasmosis with evidence of congenital infection, a satellite scar or an inactive lesion in the other eye, in which antibodies titer remain as a chronic infection.

Material and methods: This is a retrospective case report of a 13 years old boy presented with complaints of decreased vision in his left eye for 4 weeks and did not refer clearly for the vision in the right eye. Examination of the fundus oculi noticed cikatrical chorioretinal macular area in the right eye with visual acuity 1/10, and active chorioretinitis, preretinal and intraretinal hemorrhage in the left eye with visual acuity 1/10. The serology resulted positive for *Toxoplasma gondii*. He was treated at our Pediatric Department of Infectious Disease Service with classic therapy: Pyrimethamine, Sulfadiazine with supplemental leucovorin (folinic acid) to minimize pyrimethamine associated hematologic toxicity and oral steroids for 6 weeks.

Results: The fact that our patient presented initially with such severe anterior inflammation suggests that this was a longstanding infection. This is further supported by the results of his blood work, IgG for *Toxoplasma gondii* resulted positive, 650. The patient had presumed ocular toxoplasmosis from his mother, which also resulted IgG positive for *Toxoplasma gondii*. The therapeutic outcome showed improvement in acute case, treatment resulted in reduced retinal area of left eye, without cikatrical signs and no vitreal inflammation with a visual acuity of left eye 10 / 10, and no change in visual acuity of right eye 1/10 with cikatrical central area. Monitoring of blood counts showed no bone marrow suppression after therapy.

Conclusions: This case shows a severe presentation of a relatively well known clinical entity. Although ocular toxoplasmosis may be self-limiting in immunocompetent individuals, prompt diagnosis and proper management can improve visual outcome. In a case such as this, it is important to utilize the current management options to fight the infection and as well to control inflammation and minimize long-term ocular damage. Pyrimethamine, Sulfadiazine, in combination with corticosteroids is the first choice in the treatment of acute phase of choriorethinitis from *Toxoplasma Gondii*.

ID: 122 / POST2: Presentation 19

POSTER

Topics: Mental Health

Keywords: autism, connectivity, communication, causality, therapy

AUTISM FROM IMPAIRED CONNECTIVITY TO IMPAIRED COMMUNICATION AN UPWARD/DOWNWARD CAUSALITY MODEL IN ASDS

Amalia Megremi^{1,2}

¹University of Aegean, Product and Systems Design Engineering, Greece; ²University Hospital "Attikon", Ilion Socio-Medical Center, Greece

Introduction: ASDs are increased today and their etiopathogenesis is unidentifiable.

Purpose: It is essential for new aspects of the disorder to emerge.

Material and Methods: Literature review

Results: AUTISM AS A "DISCONNECTION SYNDROME": Genetics studies indicate that 80% of high-risk genes for autism influence neural induction, neuroblast maturation and synapse development. These discoveries point to synapses as possible sites of autism's origin and talk about synaptic pathophysiology of autism. Synapses, however, are specialized contact sites where neurons communicate with one another. Main abnormality in autism is the altered levels of neurotransmitters (serotonin, dopamine, epinephrine, norepinephrine, acetylcholine, GABA and glutamate). Neurotransmitters are communication molecules that are released at the presynaptic compartments and ensure contact between different brain regions and between brain and other systems. Neuroimaging and electroencephalographic studies have shown that connectivity patterns (anatomical, functional) are altered in autism. The deficits in autism are a result of a reduced integration of information due to this underconnectivity and impaired communication between different brain regions.

Gastrointestinal problems have been implicated in autistics. Disruption of tight junctions, which leads to intestinal hyperpermeability, is the possible mechanism. Also, there is a link between gut symptoms severity and autism severity, which gives more evidence for the gut-to-brain connection. So, it is proposed impaired systems (brain-gut) connectivity in autism. Sleep problems are common in autistics. Sleep is required

Poster session 2

to maintain an optimal set point of brain connectivity and consolidation and optimization of synaptic circuits. So, sleep dysfunction in autism reflects the impaired connectivity that governs the disorder. Use of oxytocin in autism shows encouraging improvements in social cognition and attachment. Oxytocin, "the peptide that binds", has been recognized as implicated in social development, affiliative behaviors and social bonds. Subsequently, oxytocin in autism represents the "disconnection effect" of the disorder. IMPAIRED COMMUNICATION IN AUTISM: Main clinical feature of the autism is the communication impairment. Autistics don't interact with others, are no more open systems, so it is noticed an interruption in circular causality and feedback between the organism and its environment.

Conclusions: In autism, the impaired connectivity at lower-scale (genetic, molecular etc) refers to impaired communication at the higher-macroscopic scale (phenotype). When cells-molecules-networks-systems in the brain or elsewhere cease to connect, individuals cease to communicate. This process constitutes the downward/upward causation, according to systems theory. If it is so, autism therapy has two components: the reestablishment of synaptic and receptors abnormalities and altered signaling in combination with behavioral therapy.

ID: 270 / POST2: Presentation 20

POSTER

Topics: Rare Diseases

Keywords: Nontuberculous mycobacteria, Mycobacterium Gordonae

MYCOBACTERIUM GORDONAE IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT: A CASE REPORT

Catarina Liz, Ana Catarina Carvalho, Ana Lúcia Cardoso, Teresa Pena, Sara Soares, Joaquim Cunha, Susana Lira
Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Portugal

Introduction and Purpose: Mycobacterium Gordonae is classified as a nontuberculous mycobacteria and is found in soil, tap water and unpasteurized milk. Disease caused by this microorganism is rare as it is the least pathogenic mycobacteria and its isolation is often associated with immunosuppression or contamination. Diagnosis is based on respiratory symptoms, radiologic and microbiologic evidence. The most effective treatment regimen is yet to be established and should be maintained until resolution of symptoms.

Materials and Methods: Case report of a 15-year-old patient with pulmonary disease caused by Mycobacterium Gordonae.

Results: A healthy 15-year-old male was admitted in the ER with cough, sputum, night sweats, intermittent fever, shortness of breath, anorexia and weight loss (6,6%) in the last two months. He presented a normal physical examination with no signs of respiratory distress. The chest X-ray revealed a hypo transparency with undefined borders in the left hilar region. Blood test showed white blood cell count of 11600/mm³ with 78,8% neutrophils and 15,1% lymphocytes, c-reactive protein of 17,6 mg/L and sedimentation rate of 20 mm. He was treated with a 5-day course azytromycin with partial remission of symptoms. Tuberculin skin test was non-reactive, PCR for mycoplasma pneumoniae and sputum for acid-fast bacillus smear were negative. After 24 days Mycobacterium Gordonae was isolated in the spectrum acid-fast bacillus culture. The patient was then medicated with isoniazid, rifampin and pirazinamid for 2 months with complete remission of symptoms.

Conclusions: Mycobacterium Gordonae is frequently an innocuous specimen but its identification should not be promptly interpreted as contamination. Although rare, this microorganism can cause symptomatic disease in both immunocompetent and immunosuppressed individuals.

ID: 276 / POST2: Presentation 21

POSTER

Topics: General Pediatrics

Keywords: Lyme disease, neuroborreliosis, demyelinating neuropathies, Guillain-Barré syndrome

NEUROBORRELIOSIS AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME: COULD BE THE SAME DISEASE?

Ana Margarida Garcia, José Pedro Vieira, Maria João Brito
Hospital Dona Estefânia, Portugal

Introduction: The classic triad of neurologic Lyme disease (LD) is lymphocytic meningitis, cranial neuropathy and radiculoneuritis. These neuropathies are commonly related to multifocal axonal process although rare cases of demyelinating neuropathies have been reported in Lyme disease.

Case Report: A four-year-old boy presented with a 10-day history of lower extremity weakness and pain, followed by urinary and fecal incontinence. Five-day before the onset of symptoms was diagnosed a bacterial tonsillitis. At physical examination, global symmetrical weakness, bilateral lower limb areflexia, Gower's sign and neck stiffness was observed. Lumbar puncture revealed a cerebrospinal fluid (CSF) with albuminocytologic dissociation, with a normal white blood cell count (0,8/uL) and an elevated protein concentration (211,2 mg/dL). Electromyogram was compatible with demyelinating neuropathies, suggesting Guillain-Barré syndrome, so immunoglobulin (Ig) was promptly instituted without significant clinical improvement. The additional investigation revealed positive IgG Western blot to *Borrelia burgdorferi* in serum and positive IgM ELISA in CSF. VDRL was negative. The microbiologic tests of feces and CSF were negative too, such as immunologic study, including anti-GQ1b. Ceftriaxone was instituted during 14 days, with clinical improvement. At 5-week follow-up the neurologic examination was almost normal, with a slower recovery of the autonomic dysfunction.

Conclusions: This case report highlights an atypical presentation of neuroborreliosis. The presence of CSF *Borrelia burgdorferi* antibody, which is highly specific for nervous system LD, associated with clinical improvement with antibiotic therapy suggest an infectious rather than an immune-mediated pathogenesis. In patients with GB-like symptoms and demyelinating neuropathies, LD should be considered, in order that adequate treatment can be instituted to maximize recovery.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ 1835



41°

ΕΤΗΣΙΟ
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ
ΙΑΤΡΙΚΟ
ΣΥΝΕΔΡΙΟ

10-13 ΙΟΥΝΙΟΥ 2015
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON, ΑΘΗΝΑ

Θα χορηγηθούν 24 μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(C.M.E.-C.P.D. CREDITS)

Διαγωνισμός Ιατρικών Γνώσεων
Απονομή πλάτων

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

83

Β' Παθολογική Κλινική, «Βενιζέλειο» Νοσοκομείο Ηρακλείου

- 368** ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΕ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ
Γ. Ψιλοβασιλόπουλος¹, Ι. Μυλωνάκης¹, Α. Δρύλλη², Χ. Κελέσης¹, Β. Βάρσος¹
¹Νευροχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α.Ε.Ε.Σ. «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», ²ΩΡΛ Κλινική, Γ.Ν. Νέας Ιωνίας-Πατησίων «Κωνσταντοπούλειο»

Παιδιατρική

- 369** ΑΥΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΑ ΠΟΛΥΠΛΟΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ
Α. Μεγρέμη
Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου-Π.Γ.Ν. «Αττικών»

- 370** ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΣΕ ΝΟΣΟ ΕΞ ΟΝΥΧΩΝ ΓΑΛΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
Μ. Μάτσας, Μ. Παπαδημητρίου, Ε. Βετούλη, Κ. Κουρής, Π. Δημάκου, Ε. Παρασκάκη
Μικροβιολογικό Τμήμα, Ορολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδων Αθηνών «Π. & Α. Κυριακού»

Πνευμονολογία

- 371** ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ (TRALI) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
Φ. Λαμπριανού¹, Γ. Ντέτσας¹, Β. Παπαστεργίου², Χ. Παλιούρας¹, Κ. Ρούφας², Μ. Στάμπορη², Ε. Ασωνίτης², Φ. Αλούρδα², Α. Κώτης², Σ. Καραπαπάνη²
¹Νεφρολογική Κλινική, Γ.Ν. Ρόδου, ²Α' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Ρόδου, ³Τμήμα Αξονικού Τομογράφου, Γ.Ν. Ρόδου

- 372** ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ
Μ. Γαγγάδη¹, Β. Παναγούλιας², Η. Γιάλαφος³, Κ. Λιβάνειος¹, Η. Καϊνης¹
¹10η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία», ²Πνευμονολογικό Τμήμα, Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τριπόλεως, ³Καρδιολόγος, επιστημονικός συνεργάτης, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

- 373** ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ QUANTIFERON ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ
Α. Αναστασόπουλος, Π. Πετράς, Μ. Ράλλη, Χ. Χρυσώτης
6η Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»



ΑΥΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΘΕΩΡΙΑ ΠΟΛΥΠΛΟΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ Αμαλία Μεγρέμη

41ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2015 – Ανακοίνωση 369

Σκοπός: Η συστημική θεώρηση μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση του αυτισμού και νέες προοπτικές να αναδυθούν. **Υλικό:** Βασικές αρχές της θεωρίας συστημάτων και κλινικά χαρακτηριστικά του αυτισμού. **Αποτελέσματα:** Η *ετερογένεια* είναι μείζον χαρακτηριστικό του αυτισμού. Μη-γραμμικές, δυναμικές συσχετίσεις διέπουν τη διαταραχή, καθώς πλήθος παραγόντων ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια, φαινοτυπική έκφραση και πρόγνυσή της.

• Στη συστημική ο άνθρωπος είναι ένα ανοιχτό σύστημα όπου τα επιμέρους στοιχεία του αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον. Το αυτιστικό άτομο παρουσιάζει μείζονα διαταραχή στην επικοινωνία, δεν ανταλλάσσει επαρκή/αποτελεσματική πληροφορία με το περιβάλλον και δεν αποτελεί πλέον ανοιχτό σύστημα. Η διαταραχή στην επικοινωνία αφορά και το μικροσκοπικό επίπεδο, καθώς παρατηρούνται ανωμαλίες στους νευροδιαβιβαστές αλλά και στην επικοινωνία του νευρικού συστήματος με επιμέρους συστήματα του οργανισμού (πρβ γαστρεντερικά προβλήματα των αυτιστικών).

• Αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν πρώιμα *αυξημένο όγκο εγκεφάλου*, που ακολουθείται από στασιμότητα αργότερα. Μήπως ο αυτισμός συνιστά μια αναβολική διαταραχή όπου η πρώιμη υπερανάπτυξη καταλήγει στην εξάντληση των μηχανισμών παλίνδρομης ρύθμισης (feedback loops) και τελικά στη μειωμένη λειτουργικότητας του συστήματος αργότερα;

• Οι *στερεοτυπίες* διέπουν συχνά την αυτιστική διαταραχή. Πρόκειται για απώλεια της πολυπλοκότητας και ποικιλίας του οργανισμού. Το αυτιστικό άτομο μέσω της στερεότυπης συμπεριφοράς και σκέψης δείχνει πως έχει απωλέσει την ικανότητα προσαρμογής στο περιβάλλον και συμπεριφέρεται γραμμικά, ομοιόμορφα, προβλέψιμα.

• Συχνά τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν λιγότερους *πυρετούς* σε σχέση με τα φυσιολογικά, ενώ ορισμένα βελτιώνονται κατά τη διάρκεια του εμπυρέτου. Δεδομένου ότι ο πυρετός είναι ένας ενεργοβόρος αμυντικός μηχανισμός, τα αυτιστικά που δεν αναπτύσσουν εμπύρετα ενδεχομένως εξοικονομούν ενέργεια μειώνοντας την ποικιλία αλληλεπίδρασής τους με το περιβάλλον, με τελικό στόχο την προσαρμογή και επιβίωσή τους. Τέλος, η ίδια η καταστολή του πυρετού με αντιπυρετικά έχει ενοχοποιηθεί στον αυτισμό.

• **Συμπεράσματα:** Η συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση της νόσου και στην ανίχνευση προληπτικών/θεραπευτικών παραγόντων (αποφυγή άσκοπης χρήσης αντιπυρετικών, έμφαση σε συμπεριφορικά προγράμματα ώστε το αυτιστικό παιδί να μη μεγαλώνει σε στατικό περιβάλλον, κ.ά).

Βιβλιογραφία:

- Miyake K, Hirasawa T, Koide T, Kubota T. Epigenetics in autism and other neurodevelopmental diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 724:91-8.
- Loscalzo J. Systems biology and personalized medicine. A network approach to human disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2011; 8:196-198.
- Broderick G, Craddock Tj. Systems biology of complex symptom profiles: capturing interactivity across behavior, brain and immune regulation. *Brain, behavior and immunity* 2013;29:1-8.
- Kato T, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H, Kanba S. Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem* 2013: Jan 1;20(3):331-44.
- Heberling C, Dhurjati P, Sasser M. Hypothesis for a systems connectivity model of autism spectrum disorder pathogenesis: links to gut bacteria, oxidative stress and intestinal permeability. *Medical Hypotheses* 2013 Marc;80(3):264-70.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290:337-44.
- Correia CT, Coutinho AM, Sequeira AF, Sousa IG et al. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism. *Genes Brain Behav*. 2010;9(7):841-8.
- Van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, van Engeland H, Buitelaar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol* 2007;37(5):324-30.
- Smith B. Chaotic family dynamics. *Archives of family medicine*. 1994;3(3):231-238.
- Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *The Lancet*. 1996; 347:1312-14.
- Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 2008; 12:293-307.
- Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2): S120-7.
- Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, Crawford SO, Johnston MV, Zimmerman AW. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007 Dec;120(6): e1386-92.
- Megremi ASF. Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? *Med Hypotheses* 2013;80(4):391-8.



Α Α028

ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Αμαλία Μεγρέμη

Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο "Αττικόν"

Εισαγωγή-Σκοπός: Η συστημική θεώρηση μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση του αυτισμού και νέες προοπτικές να αναδυθούν.

Υλικό: Ανασκόπηση βασικών αρχών της θεωρίας συστημάτων και κλινικών χαρακτηριστικών του αυτισμού.

Αποτελέσματα: Η *ετερογένεια* (στην αιτιοπαθογένεια, φαινότυπο, πρόγνωση) είναι μείζον χαρακτηριστικό του αυτισμού.

Στη συστημική ο άνθρωπος είναι ένα ανοιχτό σύστημα όπου τα επιμέρους στοιχεία του αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον. Το αυτιστικό άτομο παρουσιάζει *διαταραχή στην επικοινωνία*, δεν ανταλλάσσει αποτελεσματική πληροφορία με το περιβάλλον (μη-ανοιχτό σύστημα). Στο μικροσκοπικό επίπεδο, επίσης, παρατηρούνται ανωμαλίες στους νευροδιαβιβαστές αλλά και στην επικοινωνία του νευρικού συστήματος με επιμέρους συστήματα (γαστρεντερικά προβλήματα των αυτιστικών).

Αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν πρώιμα *αυξημένο όγκο εγκεφάλου*, που ακολουθείται από στασιμότητα αργότερα. Μήπως ο αυτισμός συνιστά μια αναβολική διαταραχή όπου η πρώιμη υπερανάπτυξη καταλήγει στην εξάντληση των μηχανισμών παλίνδρομης ρύθμισης αργότερα;

Στερεοτυπίες διέπουν συχνά την αυτιστική διαταραχή. Συνιστούν απώλεια πολυπλοκότητας & ποικιλίας του οργανισμού. Οι στερεοτυπίες αναπαριστούν γραμμικό, ομοιόμορφο, προβλέψιμο τρόπο αντίδρασης και αντανακλούν απώλεια ικανότητας προσαρμογής στο περιβάλλον.

Συχνά τα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν λιγότερους *πυρετούς* σε σχέση με τα φυσιολογικά, ενώ ορισμένα βελτιώνονται κατά το εμπύρετο. Καθώς ο πυρετός είναι ένας ενεργοβόρος αμυντικός μηχανισμός, τα αυτιστικά που δεν αναπτύσσουν εμπύρετα ενδεχομένως εξοικονομούν ενέργεια μειώνοντας την ποικιλία αλληλεπίδρασής τους με το περιβάλλον, με τελικό στόχο την προσαρμογή και επιβίωσή τους. Τέλος, η καταστολή του πυρετού με αντιπυρετικά έχει ενοχοποιηθεί στον αυτισμό.

Συμπεράσματα: Η συστημική θεώρηση της αυτιστικής διαταραχής μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση της νόσου και στην ανίχνευση προληπτικών/θεραπευτικών παραγόντων (αποφυγή άσκοπης χρήσης αντιπυρετικών, έμφαση σε συμπεριφορικά προγράμματα ώστε το αυτιστικό παιδί να μη μεγαλώνει σε στατικό περιβάλλον, κ.ά).

ID: 110 / PO2: 30

ASSOCIATION OF VITAMIN D RECEPTOR POLYMORPHISMS AND TYPE 1 DM SUSCEPTIBILITY IN CHILDREN: A META-ANALYSIS

Ozlem Atan Sahin¹, Damla Goksen², Muhittin Serdar³, Aysel Ozpinar³, Huseyin Onay⁴

¹Acibadem University School of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey; ²Ege University School of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey; ³Acibadem University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Istanbul, Turkey; ⁴Ege University School of Medicine, Department of Medical Genetics, Izmir, Turkey

ID: 133 / PO2: 31

CHARACTERISTICS OF A PORTUGUESE PAEDIATRIC SAMPLE WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Fábio Barroso¹, Ana Freitas¹, Joana Freitas^{1,2}, Maria João Oliveira^{1,2}, Teresa Borges^{1,2}

¹Department of Paediatrics, Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto, Portugal; ²Paediatric Endocrinology Unit, Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

ID: 173 / PO2: 32

SYNDROME OF RESISTANCE TO THYROID HORMONES - CASE REPORTS OF A RARE GENETIC DISORDER

Ana Lúcia Cardoso¹, Tiago Branco¹, Mariana Martinho², Eunice Moreira¹, Carla Brandão¹

¹Paediatrics Department, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Portugal; ²Endocrinology Department, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Portugal

ID: 176 / PO2: 33

A PECULIAR CASE OF A 9 MONTHS OLD BOY WITH A PNEUMONIA WHICH WOULDN'T HEAL.

Siel Daelemans¹, Jutte Van der Werff Ten Bosch², Yvan Vandenplas³

¹Department of Pediatrics, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Brussels, Belgium; ²Department of Pediatric Immunology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Brussels, Belgium; ³Department of Pediatric Gastroenterology, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Brussels, Belgium

ID: 222 / PO2: 34

CHALLENGES AND BARRIERS FACING SCHOOL PERSONNEL'S MANAGING CHILDREN WITH ALLERGIES IN SCHOOLS

Shaza Ali mohammed Elhassan¹, Hibaq Ahmed Jama², Farhan Zakri³, Reem Hasan Elajez⁴, Fayhaa Ahmed Hamato⁵

¹Hamad Medical Corporation, Qatar; ²Hamad Medical Corporation, Qatar; ³Hamad Medical Corporation, Qatar; ⁴Hamad Medical Corporation, Qatar; ⁵Hamad Medical Corporation, Qatar

ID: 196 / PO2: 35

REACHING THE TARGET: ZERO ANAPHYLAXIS – RESULTS OF AN EDUCATIONAL PROGRAM FOR SCHOOLS AND PRE-SCHOOLS

Francisco Ribeiro-Mourão, Vera Gonçalves, Mariana Branco, Francisca Martins, Ariana Teles, Ana Isabel Sequeira, Raquel Oliveira, Ana Rita Araújo

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo, Portugal

ID: 220 / PO2: 36

WHO KNOWS ABOUT ANAPHYLAXIS - FAMILIES OR SCHOOL CAREGIVERS?

Shaza Ali Mohammed Elhassan¹, Hibaq Ahmed Jama², Fayeha mohammed Hamato³, Reem Hasan Elajez⁴, Farhan Zakri⁵

¹hamad medical center, Qatar; ²hamad medical center, Qatar; ³hamad medical center, Qatar; ⁴hamad medical center, Qatar; ⁵hamad medical center, Qatar

ID: 3 / PO2: 37

THE ROLE OF TEACHERS' CONCERNS IN SCREENING PRESCHOOL CHILDREN FOR DEVELOPMENTAL DELAYS: THE UTILITY OF THE PEDS IN SINGAPORE

Jennifer SH Kiing¹, Yiong Huak Chan², Maureen Neihart³

¹Khoo Teck Puat-National University Children's Medical Institute, National University Health System; ²Yong Loo Lin School of Medicine, National University Health System; ³Psychological Studies Academic Group, National Institute of Education Singapore

ID: 77 / PO2: 38

AUTISM: A DISORDER RELATED TO THE CAPACITY TO LOVE

Amalia Megremi

University of Aegean, Department of products and systems design engineering, Greece

ID: 154 / PO2: 39

CRANIOENCEPHALIC MALFORMATIONS AND OROFACIAL CLEFTS- A REVIEW OF A PORTUGUESE CENTRAL HOSPITAL

Cristina Ferreras¹, Vanessa Gorito¹, Marta Isabel Pinheiro¹, Rita Moita¹, Tiago Taveira-Gomes², Mafalda Sampaio¹, Ana Maia¹, Cleft Lip and Palate Multidisciplinary group¹

¹Department of Pediatrics, Integrated Pediatrics Hospital, Centro Hospitalar São João, Porto-Portugal; ²Covelo Primary Healthcare Unit, Northern Branch of National Health Service, Porto-Portugal

PO2: POSTER PRESENTATIONS: SESSION 2

Conclusion: Our research results shine light on different areas of deficiencies in knowledge at both families and schools level. Well-structured courses and campaigns should be established at the level of the community to raise the awareness of caregivers of this vulnerable population. Improving communications between families and school caregivers will bridge the gap in their knowledge.

ID: 3 / PO2: 37
POSTER

THE ROLE OF TEACHERS' CONCERNS IN SCREENING PRESCHOOL CHILDREN FOR DEVELOPMENTAL DELAYS: THE UTILITY OF THE PEDS IN SINGAPORE

Jennifer SH Kiing¹, Yiong Huak Chan², Maureen Neihart³

¹Khoo Teck Puat-National University Children's Medical Institute, National University Health System; ²Yong Loo Lin School of Medicine, National University Health System; ³Psychological Studies Academic Group, National Institute of Education Singapore; jennifer_kiing@nuhs.edu.sg

Introduction: Clinic visits may miss up to 70% of children with problems in developmental, behavioural, and social emotional skills when accurate screening tools are not used. In developing countries the practice has been to adapt screening tools originally developed for use in Western cultures. Cross cultural adaption of screening tools is critical to ensure that developmental screening tools accurately screen for 'at risk' children. The PEDS (Parent Evaluation of Developmental Status) is one such screening tool used and adapted widely. The questionnaire elicits parents' concerns about their child's development, learning and behaviour. The PEDS was adapted for use in Singapore but significant 'over – reporting' of concerns was initially reported by parents. We wondered if childcare professionals in Singapore could screen for developmental risk with the PEDS. Use of the PEDS to elicit concerns from childcare professionals has not been explored, as the tool is intended for parents. Multi source feedback from both parents and other caregivers provides essential information for the paediatrician screening for delays.

Purpose: This study explored the potential role of preschool teachers' concerns to screen children for developmental delays and behavioural issues using the PEDS in Singapore.

Materials and Methods: The PEDS is a 10-item questionnaire instrument used for reporting parents' concerns for their children's development, learning and behavior. Respondents indicate "yes," "a little," or "no" to 10 questions about the child's development. Scoring criteria vary by each domain and the child's age. Children are categorized as high, moderate or low risk according to the number of significant concerns raised. A total of 1357 English responses from teachers of 9 preschool centres were analyzed.

Results: The teachers' reporting of rates of concerns closely matched that of norming studies from parent reports in the US (2012). Preschool teachers reported 2 or more significant concerns (high risk of disability category) in 7.5% of children in their preschool (US norms 6 – 12%). Parents and teachers had the least agreement in 4 domains: expressive language, behavior, social emotional and school.

Conclusion: Teachers rates of concerns for children in all risk categories matched that of recent US 2012 norming data for the PEDS. The PEDS has good potential to be used as a developmental screener by preschool teachers in Singapore. This study suggests the possibility that in developing or third world countries, teachers may be reliable screeners of developmental risk and behavioural issues in children and provide vital information for paediatricians.

ID: 77 / PO2: 38
POSTER

AUTISM: A DISORDER RELATED TO THE CAPACITY TO LOVE

Amalia Megremi

University of Aegean, Department of products and systems design engineering, Greece; asmegremi@yahoo.gr

Introduction: ASDs are increased and etiopathogenesis is unidentifiable.

Purpose: It is essential for new aspects to emerge.

Material and methods: Literature review.

Results: It was Kanner first who observed that all of the autistic children had come of highly intelligent parents and there were very few really warmhearted fathers and mothers in the whole group, in his 1943 paper "Autistic Disturbances of Affective Contact" in journal *Nervous Child*. At this early point of his study of autism, Kanner wasn't necessarily suggesting cause and effect. In 1967 Bruno Bettelheim, director of the University of Chicago's orthogenic School for disturbed children, published *The Empty fortress: Infantile autism and the Birth of the Self*, a book that popularized Kanner's notion of the refrigerator mother. Contemporary studies show that oxytocin levels are decreased in autism. Also, numerous clinical trials of oxytocin in ASD therapy are ongoing today, as it has been shown that use of oxytocin in autism results in encouraging improvements in social cognition and attachment. But, oxytocin is "the peptide that binds": it has been recognized as implicated in social development and bonds, affiliative behaviors, and promotes parental nurturing and increases the salience of social stimuli. It is very important that testosterone exhibits opposite effects from oxytocin on diverse aspects of cognition and behavior. Autism is related to increased testosterone also (males are affected more frequently, extreme male brain theory, testosterone-related medical conditions and prenatal androgen exposure contributes to the development of ASDs). Studies show lack of mirror neuron activity in several regions of autistic brain. Mirror neurons are involved in social interaction and empathy. Autistics have great difficulty attributing wants and needs to others, or what others are thinking and feeling (theory of mind deficit). But, love and empathy are unbreakable related to each other.

Conclusion: It is possible that autism constitutes the nosological equivalent of love and compassion deficiency (including lack of self-love) and aggression predominance (including self-destructive behaviors) in contemporary world. From this point of view, it is essential for families, who intend to be parents, especially mothers-to-be, to live in an environment full of love, sympathy, compassion and help and decreased prenatal stress. It is very important for societies to offer full support for mothers-to-be in this direction. In addition, WHO declares that love is the most important thing to bring up and nurture healthy children (security is the second one and food, education and other values follow).

Development, Neuro-development and Disability

TOWARDS A SYSTEMS THEORY UNDERSTANDING OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Amalia Megremi¹

¹Product and Systems Design Engineering, University of Aegean, Syros, Greece

Background and aims: Complex systems theory could contribute to understand ASDs.

Methods: Complex systems theory & ASDs clinical characteristics are reviewed.

Results: At systemic approach, human being is an open system, where individual components interact between them & with the environment in a nonlinear way.

Heterogeneity is major feature of autism, so autism is a complex disease.

Autistics have impairment in connectivity (impaired communication in macroscopic scale & abnormalities in brain connectivity, altered neurotransmitters in microscopic scale). Therefore they don't exchange information with the environment & they are no more open systems.

Autistics show early brain overgrowth, which is followed by arrest of brain growth later. Is autism an anabolic state where early overdevelopment results in exhaustion of feedback loop & subsequently reduced system performance later?

Stereotype & resistance to change are main characteristics in ASDs. In ASDs the organism as a whole system functions with linearity & high level of predictability, has lost its variety & complexity.

Autistic children have fewer fevers & some of them improve with fever. Given that fever is an energy-consuming mechanism, autistics who don't develop fever are probably trying to save energy in order to adapt in an environment hostile to them.

Conclusions: ASDs consideration via complex systems approach may help for predictive factors to be recognized & preventive programs may take place (avoidance improper fever suppression, enriched behavioral programs etc).

Keywords: AUTISM, SYSTEMS THEORY

42^ο

ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

11-14 ΜΑΪΟΥ 2016

ΕΙΣ ΝΟΛΟΧΕΙΟ DIVANI CARAVEL, ΑΘΗΝΑ

Θα χορηγηθούν 24 μόρια
Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(C.M.E.-C.P.D. CREDITS)

ΤΕΤΑΡΤΗ

15

**199 ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΑΙΜΑΤΩΜΑΤΑ ΕΠΙ
ΕΔΑΦΟΥΣ ΝΕΟΞΕΡΓΑΣΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ**
Α. Ρόβλιας, Δ. Παπουτσάκης, Μ. Σιακαβέλλα
Νευροχειρουργική Κλινική, Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλας

Ορθοπαιδική

**200 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟ ΚΑΤΑΓΜΑ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΚΟΝΔΥΛΟΥ ΣΕ
ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ**
Κ. Ρόζης, Δ. Πάλλης, Γ. Γέμονας, Γ. Ρουμειώτης,
Κ. Μπομποτάς
Β' Ορθοπαιδική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ»

Παιδιατρική

**201 Η ΕΠΙΣΚΕΨΗΜΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΟΥ
Κ.Υ.ΘΗΡΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ Ή ΜΗ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ
ΓΙΑ ΟΞΕΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Ή ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ**
Α. Βαζαίου¹, Σ. Κατινάκης², Ε. Βαζαίου², Δ. Μπαζίνας²,
Σ. Βάλβη², Δ. Λυτρίβη³
¹Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», ²Κ.Υ. Θήρας, ³Mondial Assistance

**202 ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΗΝ ΑΥΤΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ; ΔΙΑΤΥ-
ΠΩΣΗ ΜΙΑΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ**
Α. Μεγρέμη^{1,2}
¹Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου, ²Τμήμα Μηχανικών
Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Πανεπιστήμιο
Αιγαίου

**203 ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ
ΑΙΜΟΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ-
ΤΡΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΕΡΠΗΤΟΪΟ**
Ν. Τσαγκαράκης¹, Λ. Τσαρτσάλη², Δ. Λεκκάκου¹,
Α. Τριανταφύλλου¹, Α. Πινακούλα³, Α. Αθανασίου³,
Ε. Καλλιμώρου¹, Μ. Τράκη¹, Γ. Αναγνώστου¹, Α. Στα-
μουλακάτου¹, Ε. Παπαδογεωργάκη¹, Ε. Λαγκώνα²
¹Αιματολογικό Τμήμα, Κεντρικά Εργαστήρια, Δ.Θ.Κ.Α.
«Υγεία», ²Παιδιατρική Κλινική, Παιδών «ΜΗΤΕΡΑ»,
³Ογκολογική Κλινική Παιδών & Εφήβων, Παιδών «ΜΗ-
ΤΕΡΑ»

**204 ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΟΥΛΟΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ-ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΟΥΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΣΑΝΤΟΡΙΝΗΣ**
Σ. Κατινάκης¹, Α. Βαζαίου², Ε. Βαζαίου¹, Β. Μανέτας³,
Σ. Βάλβη¹, Δ. Λυτρίβη⁴
¹Κ.Υ. Θήρας, ²Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», ³Γ.Ν.Α. «Ελπίς»,
⁴Mondial Assistance

ΤΕΤΑΡΤΗ

ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΗΝ ΑΥΤΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ; ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΥΠΟΘΕΣΗΣ



Αμαλία Μεγρέμη

Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων & Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου

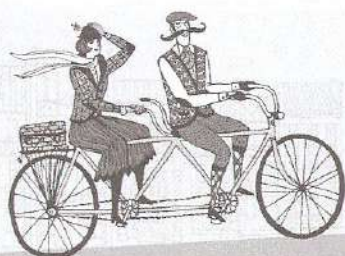
Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2016 Ανακοίνωση 202

• **Αποτελέσματα:** Βιβλιογραφικά δεδομένα αποκαλύπτουν πως υπάρχουν διαφορές ως προς την ευαισθησία στις διάφορες λοιμώξεις μεταξύ αυτιστικών και φυσιολογικών παιδιών. Τα αυτιστικά παιδιά έχουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό λιγότερους πυρετούς συγκριτικά με τα φυσιολογικά παιδιά. Επίσης, τα αυτιστικά παιδιά τείνουν να έχουν περισσότερα χρόνια προβλήματα (π.χ γαστρεντερικά) σε σχέση με τα φυσιολογικά, ενώ υπάρχουν κλινικές αναφορές ότι η συμπεριφορά ορισμένων αυτιστικών παιδιών βελτιώνεται κατά τη διάρκεια οξέος εμπύρετου επεισοδίου. Από την άλλη, ο πυρετός αποτελεί ενεργοβόρο προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού και τα οφέλη του έχουν αποτυπωθεί ήδη από την αρχαιότητα. Τέλος, υπάρχουν πρόσφατες αναφορές για τη συσχέτιση των αντιπυρετικών (καταστολή πυρετού) και την αυξανόμενη επίπτωση του αυτισμού. Με βάση τα ως άνω, μήπως υπάρχουν δύο υποφαινότυποι αυτιστικών παιδιών; Μία ομάδα αυτιστικών που παρουσιάζουν εμπύρετα επεισόδια και μία ομάδα αυτιστικών που χαρακτηρίζονται από την απουσία οξέων εμπυρέτων; Και αν ισχύει αυτό, μήπως υπάρχει διαφορά στην πρόγνωση των δύο ομάδων; Μήπως ο πυρετός μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την έκβαση της αυτιστικής διαταραχής και για το αν το άτομο αυτό θα κατακτήσει αποδεκτό επίπεδο λειτουργικότητας στο μέλλον; Μήπως η καταστολή του πυρετού (αντιπυρετικά) θα πρέπει να γίνεται με περίσκεψη; • **Συμπεράσματα:** Πειραματικές, επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση τέτοιων υποθέσεων. Αν αυτές επιβεβαιωθούν, η ανάπτυξη ή μη του πυρετού στα αυτιστικά παιδιά μπορεί να αναχθεί σε προγνωστικό παράγοντα αξιολόγησης της έκβασης της νόσου και προγράμματα προληπτικής παρέμβασης να μπορέσουν να οργανωθούν αποτελεσματικότερα.

Βιβλιογραφία

- Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 2008; 12:293-307.
- Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(2): S120-7.
- Horvath K, Papadimitriou J, Rabsztyn A et.al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999; 135:559-63

- Molloy C, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism* 2003;7(2):165-71.
- Jyonoichi H, Geng L, Ruby a, et al. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr* 2005; 146:605-10.
- Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, Crawford SO, Johnston MV, Zimmerman AW. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007 Dec;120(6): e1386-92.
- Whitrow M. Wagner-Jauregg and fever therapy. *Med Hist* 1990; 34:294-310. • Duffell E. Curative power of fever. *The Lancet* 2001;358(13):1276.
- Schultz S, Klonoff-Cohen H, Wingard D. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination and autistic disorder: the results of a parent survey. *Autism* 2008; 12:293-307.
- Torres A. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003; 3:9.
- Good P. Did acetaminophen provoke the autism epidemic? *Alter Med Rev* 2009;14(4):364-72.
- Megremi ASF. Is fever a predictive factor in the autism spectrum disorders? *Med Hypotheses* 2013;80(4):391-8.



ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ -
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ -
ΕΦΗΒΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

AA028

ΑΥΤΙΣΜΟΣ: ΕΝΑΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ “ΑΦΘΟΝΙΑΣ”

Αμαλία Μεγρέμη

Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου

Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Εισαγωγή: Ο αυτισμός παρουσιάζει δραματική αύξηση σήμερα.

Σκοπός: Είναι σημαντικό νέες απόψεις να αναδύονται.

Υλικό-Μέθοδος: Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: **Ο αυτισμός ως αναβολική διεργασία:** Η μακροκεφαλία, τα αυξημένα επίπεδα BDNF και άλλων νευροτροφικών παραγόντων, η μεγαλοσωμία και παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και τεστοστερόνης και η αυξημένη επίπτωση του αυτισμού στα άρρενα, αποτελούν δείκτες αυξημένης αναβολικής δραστηριότητας στον αυτισμό.

Προγεννητικό περιβάλλον “αφθονίας” και αυτισμός: Η δίαιτα υψηλή σε λιπαρά, η παχυσαρκία των γονέων, ο διαβήτης της μητέρας, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στις μητέρες των αυτιστικών και οι υψηλές δόσεις φυλλικού οξέος στην κύηση έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση αυτισμού.

Μεταγεννητικό περιβάλλον “αφθονίας” και αυτισμός: Η τεχνητή διατροφή του βρέφους με γάλα αγελάδας (όσο και αν έχει τροποποιηθεί) σχετίζεται με ταχύτερο ρυθμό αύξησης και αυξημένη επίπτωση αυτισμού συγκριτικά με τα θηλάζοντα. Ο αυτισμός συσχετίζεται με διαταραχή των μονοαμινών (σεροτονίνη, κατεχολαμίνες). Τα διατροφικά συμπληρώματα πολυβιταμινών (δημοφιλή στα παιδιά τις τελευταίες δεκαετίες) αποτελούν δυνητικό παράγοντα διαταραχής του μεταβολισμού αυτών των ουσιών.

Συμπεράσματα: Τα χαρακτηριστικά της σύγχρονης καταναλωτικής κοινωνίας της “αφθονίας” (δίαιτα υψηλή σε λιπαρά, παχυσαρκία, διαβήτης, πληθώρα διατροφικών συμπληρωμάτων κ.ά) μπορεί να αποτελούν σημαντικούς επιγενετικούς παράγοντες που συμβάλουν στην αύξηση του αυτισμού. Ο αυτισμός μπορεί να αποτελεί έναν φαινότυπο “αφθονίας”, ως προσαρμογή στο προγεννητικό και μεταγεννητικό περιβάλλον (ποσοτικής και όχι ποιοτικής) “αφθονίας”. Εάν είναι έτσι, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν ολοκληρωμένα προγράμματα προληπτικής παρέμβασης για την υγεία του ζευγαριού (διατροφή, ορθολογική χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων) προ της σύλληψης όσο και κατά την κύηση, δεδομένου ότι αυτές οι περίοδοι είναι οι πιο κρίσιμες για τη νευρογένεση.



**Results**

Thirty-five patients with a mean age of 10.1 years (3–15.7 yrs) were referred over the six-month period, 18/35 to the neurology service. Nine patients were referred with red flag symptoms including nocturnal or early morning headaches, vomiting or progressive worsening in headaches. The presence or absence of red flag features was omitted in 12 referrals. Relevant family history was included in 17 % of referrals. Clinical exam details were absent in 26 % of referrals. On average patients waited 124.2 days for their appointment. Those with red flag symptoms waited on average 108.6 days. Twelve patients (34 %) were referred for imaging and 9/10 MRIs performed were normal (34 %). One patient was found to have two incidental ependymal cysts in the right lateral ventricle. Of the patients with a headache variant diagnosis, classical migraine was the most common at 45 %, followed by tension headache at 28 %. Lifestyle modification was the most common advice, prophylaxis included Riboflavin and Pizotifen and acute treatment with triptans.

Conclusion

Low patient referral numbers may be accounted for by patients accessing services through the emergency department or the Paediatric Assessment Unit. As referral information was often suboptimal, we aim to introduce a template for referral for primary care colleagues in order to correctly identify patients in most need of rapid access to paediatric services.

771

Neurology**A young boy with recurrent episodes of vomiting: the importance of early diagnosis**

Maria Loureiro¹, Mariana Pinto¹, Magaly Sotto¹
¹Paediatrics, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Portugal

Introduction

Papillary tumor of the pineal region (PTPR) is a newly described entity, which has been recently included in the World Health Organization classification of central nervous system tumors.

Case-report

A 5-year-old boy presented twice, in 72 hours, to the emergency department with vomiting with no other symptoms. Was discharged with anti-emetic treatment. He returns on the 4th day of illness with headache, vomiting and diplopia. Radiologic studies revealed triventricular hydrocephalus secondary to a space-occupying lesion in the pineal region. Endoscopic third ventriculostomy was performed to treat hydrocephalus and the lesion was biopsied. Complete resection of the tumor was subsequently performed. The diagnosis of PTPR was established on immunohistopathological examination. Postoperative radiotherapy resulted in complete regression of the tumor with no evidence of tumor recurrence at 12 months.

Conclusion

Papillary tumors of the pineal region constitute a rare entity, with a difficult diagnosis, an uncertain prognosis, and a high risk of local recurrence. They must be treated by a combination of surgery and radiotherapy. This case shows the importance of a detailed clinical history and physical examination to a child presenting with symptoms of intracranial hypertension.

177

Neurology**Basic principles rightfully governing the design of tools in autism: a physicians's perspective**

Amalia Megremi¹, Ioannis Darzentas¹
¹Product and System Design Engineering, University of Aegean, Greece

Background

Effective therapy of autism does not exist. So, it is urgency for tools that could contribute to functional autonomy of autistics.

Objective

Formulation of principles that govern the design of tools in autism.

Methods

Literature review

Results

Individualization: There are autistics who get easily bored, so the stimulation must be high in order to maintain their attention, and others who are disturbed by the simultaneous presence of different stimuli. Therefore, tools must be dynamic in order to compensate for changing patterns of autistics. **Complexity:** Autistics have lost their complexity and behave in a uniform, predictable, stereotypic manner. The aim is to learn the concept of accepting the unpredictable governing the real world. **Gradation:** The complexity that will be provided for learning should be gradually enriched, so that it can be accepted by the autistics. **Controlled Flexibility:** The tool should give the complexity of the situation to be learned the possibility either to increase (if the procedure learning progresses) or decrease (if it does not progress). **Familiarity:** Autistics have excellent resistance to unfamiliar experiences. So, tools must include activities familiar to them. **Repeatability:** The tool must provide the possibility of repetition (autistics learn better in a ritually stereotyped manner). **Generalization:** Generalization (in autism lacks-deficit in theory of mind) is the capacity to enable the newly-acquired abilities in the real world. **Self-control:** The tool must enable individuals to watch themselves performing tasks in which they have been trained (activation of mirror neurons, whose defectiveness in autism is significant). **Human Factor:** The human factor when using tools to acquire skills (trainer's voice, gestures, presence of peers) is necessary so that the "autistic individual does not become more autistic".

Conclusions

Maintenance of these principles could contribute to the effectiveness of tools for autistics and to the achievement of functional autonomy of the latter.

696

Neurology**Case Report****Headaches and Finding of Lipoma Intraduralis Intramedularis Regio C1/C4**

Dubravka Mitrović¹, Tijana Lalić¹, Vera Vujović¹
¹Primary health center "Dr Simo Milosevic" Cukarica, Belgrade, Serbia

Introduction

Headaches in children are very common symptom. About 75 % of children had a headache at least once a year, while 30 % have recurrent headaches. They can be primary, inorganic and secondary, organic. The secondary may be caused by brain trauma, vascular disease and brain tumors. Brain tumors are the second most frequent in children after leukemia. The incidence is 4 per 100 000 children. Good history and early diagnosis are the most important for the outcome of the disease.

Case

A girl aged 9 coming to the examination because of a knock to the head. There were no signs of brain contusion. Even before the knock, the girl was complaining of periodical headaches treated by ibuprofen. She was born with mild hypotonia (CNS Ultra Saund and EEG examinations were normal), due to which the physical treatment was performed during the first 5 years of life. Myopia was diagnosed at age of seven. Neurological examination didn't reveal pathological deficiencies. MRI shows expansive intradural lesion (52 × 27 × 19 mm) of craniocaudal extension from the Framen Ovale Magnum up to the level C4, in the dorsal part of the spinal canal. The mutation compresses the medulla but without the signs of myelomalacia and cerebrospinal fluid flow obstruction. The girl has been operated and the PH findings showed that it was an intramedullary lipoma, a very rare primary benign tumor. Follow-up MRI of endocranium and cervical spine showed present remains of lipoma (45 × 21 × 15 mm) with milder degree of medulla compression.

PO1: POSTER PRESENTATIONS: SESSION 1

ID: 174 / PO1: 7

Poster Presentation Topics: Allergy, Immunology & Pulmonology, Emergency Pediatrics

EFFECTIVENESS OF RAMATHIBODI PEDIATRIC ASTHMA GUIDELINE ON THE HOSPITALIZATION RATES OF CHILDREN PRESENTED TO EMERGENCY ROOM WITH ASTHMA EXACERBATION

Uthen Pandee, Koonkoaw Roekworachai, Wiparat Manuyakorn, Harutai Kamalapun

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand; uthenp@hotmail.com

Background: Asthma exacerbation remains common problems in emergency rooms (ER) worldwide. Ramathibodi's Pediatric Acute Asthma Management (R-PAAM) guideline was developed since 2013.

Objective: To evaluate the R-PAAM guidelines' effectiveness. Our hypothesis is appropriate management of pediatric asthma in ER may prevent hospitalization.

Method: Retrospective chart review acute asthmatic attack pediatric patients whom visited ER at Ramathibodi hospital since April 2011 to January 2015. The patients were categorized into guidelines used and non-guidelines used group. Matched case-control 1:1 by propensity score matched using 7 covariates. Comparisons were made between 2 groups in terms of admission rate, ICU admission rate, time spent in ER and ER revisited rate within 7 days.

Results: The total of 385 ER visits was recruited. Sixty four percent had mild exacerbations (clinical scores 0-3). One hundred fifty visits were matched and divided into case-control. Admission rate (28% vs. 44%, $p=0.041$) was lower in guideline-used group, especially in mild exacerbation patients (5.7% vs. 31.6%, $p=0.005$). Time to first inhaled bronchodilator (10 min vs. 13 min, $p=0.037$) and systemic steroid (51 min vs. 62 min, $p=0.039$) were also shorter in guideline-used group. ICU admission rate (4% vs. 6.7%, $p=0.467$), time spent in ER (88 min vs. 95 min, $p=0.368$), and revisited rate within 7 days (7.4% vs. 4.8%, $p=0.595$) were not significantly different amongst the two groups.

Conclusion: R-PAAM guideline seems to be the hospitalized-reduction tool for pediatric patients who had exacerbation, especially for mild severity. Early systemic steroid and bronchodilator administration seems to be contributing factors.

ID: 172 / PO1: 8

Poster Presentation Topics: Child Mental Health

AUTISM AS A "NARCISSISTIC" DISORDER: SOCIAL IMPLICATIONS

Amalia Megremi

University of the Aegean, Greece; asmegremi@yahoo.gr

Introduction: ASDs are increased and etiopathogenesis is unidentifiable.

Purpose: It is essential for new aspects to emerge.

Material and Methods: Literature review.

Results: At mythology, Narcissus was a handsome young man who was indifferent to the love expressed by others and did not respond to the love of the Nymph Echo. One day he saw his reflection in the waters of a spring and was so enchanted – it was the only thing he managed to love – that he wanted to touch it. This was impossible since, as soon as his hand touched the water, it dissolved. In his insistence to succeed, he eventually drowned. Early characteristics of autistic children are reduced eye contact, inability to share not only a game but also interests or emotions, while later they may develop difficulties in understanding the feelings and intentions of others (theory of mind). These autistic characteristics are a deficiency in prosocial behavior (a form of social behavior aimed at the benefit of other people or society as a whole through help, sharing and cooperation) and empathy. The deficiency in prosocial behavior observed in autism reflects the failure of developmental transition from the "self" (egocentric approach) to the "other" (allocentric approach). So, autism is a "narcissistic" disorder where empathy, friendship, affection for others, help, sharing and cooperation are handicapped areas. Research has revealed the anatomical and biological basis of neural circuits involved in empathy and prosocial behavior. The anterior cingulate cortex as an anatomical structure and oxytocin as a neurotransmitter play a predominant role in these functions and both are disturbed in autism.

Conclusions: According to the above and given that the incidence of autism is growing dramatically today, the question arises whether we are heading towards societies where egocentrism, narcissism, callous-unemotional behavior, lack of friendship and affection will be dominant. Does, like Narcissus of Greek Mythology who was deaf to the call of the enamoured with him Echo until he died admiring himself in the river, the modern autistic reflects the indifference of society to the request for affection, reciprocal help and altruism? Thus, it is imperative for parents and health professionals to timely detect the early characteristics of prosocial behavior deficiency in infants (and early intervene), not only because it leads to timely detection of autistic disorder (personal benefit), but also because it contributes to the creation of societies where altruism, cooperation and reciprocal help will be dominant (social benefit).

ID: 222 / PO1: 9

Poster Presentation Topics: General Pediatrics, Rare Diseases

BALANCE EVALUATION IN A CHILD WITH CONGENITAL RADIOULNAR SYNOSTOSIS

Busra Kepenek Varol, Zeynep Hosbay

Bezmialem Vakif University, Turkey; busrakepenek@gmail.com

Introduction: Congenital radioulnar synostosis (CRUS) is a rare malformation that causes restriction of supination and pronation movements of the forearm. Children with CRUS have difficulty in some activities, such as eating, washing the face, drinking from the cupboard, while the child can perform daily activities. Upper extremities movements can affect on standing and balance. The aim of the study is to examine the effects of upper extremity deformities on balance in a child with CRUS.

Case Report: A 7-year-old male patient with CRUS was admitted to the physical therapy unit who have not undergone a surgery. Upper extremity joint range of motion (EHA) measurements were performed with a goniometer and hand functions were assessed using the Jebsen Hand Function Test (JHFT). The balance was assessed with the Biodex Balance System® (BBS) and limits of stability (LoS), and modified

Poster Viewing 1

13:00-14:00 - Lunchtime Viewing Groups & Guided Tours - Outside Halls A+B+C+D, Groups 1, 2, 3, 4

Moderators: JOAN-CARLES SURIS, CHRISTINA AKRE, RICHARD BELANGER & YARA BARRENSE-DIAS. (See details on page 21)

DAY 1: Thursday 6 December 2018

1	ID: 250 An African child's tale of Toxic Epidermal Necrolysis	Vieira Martins, Miguel ; Fonseca, Maura; Chavez, Glenda; Sousa, Suasilanne; Sousa Pontes, Feliciano
2	ID: 261 A case of Catastrophic Anti-phospholipid Syndrome in previously healthy 14 years old Emirati male	Al Jaber, Fatima Salem
3	ID: 213 A tender migratory rash - Sweet Syndrome in a Paediatric Patient	Petrakis, Nikki ; Adib, Navid; Yiallourides, Michalis
4	ID: 140 Nutritional Disorders and It's Correction in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	Krasnopolskaya, Anna ; Balykova, Larisa; Akashkina, Ekaterina; Soldatov, Oleg
5	ID: 168 Chronic Abdominal Pain – Be Sure Not To Overlook The Rare Causes	Coroleuca, Alexandra; Smadeanu, Roxana; Balanescu, Laura; Dragan, Gabriel; Pacurar, Daniela; Becheanu, Cristina Adriana; Vlad, Raluca Maria ; Lesanu, Gabriela
6	ID: 230 A Case Of Iron-Deficiency Anemia And Pica: What Happened First?	Silva, Joana Brandão ; Cordeiro, Márcia; Borges, Sandra; Costa, Cristina; Pinto, Rui
7	ID: 126 Central Nervous System Infection By Listeria monocytogenes In One Patient Under Steroids Treatment	Gomes, Sílvia A. ; Silva, Tiago; Gouveia, Catarina; Vieira, José Pedro; Brito, Maria João
8	ID: 179 Deficient Expression Of Gene, Immune Mediators, Neurotransmitters And Behaviors From Newborn To Adolescence Using Observation By Maternal Immune Activation Offspring Model	Chen, Ya-Lei
9	ID: 234 Effect Of One Session Whole Body Vibration On Respiratory Muscle Strength In A Child With Polyneuropathy	Durgut, Elif ; Denizoglu Külli, Hilal; Alpay, Kübra; Zeren, Melih; Gürses, Hülya Nilgün
10	ID: 277 Intellectual Disability and Development Delay in Children - Looking for a Cause	Formiga, Adriana ; Azevedo, Isabel; Mesquita, Sandra; Jorge, Arminda; Carvalho, Cristiana; Rodrigues, Carlos
11	ID: 263 Management of Childhood Epilepsies with non Adequate Seizure Control by AEDs	Globa, Oksana V. ; Kuzenkova, Liudmila M.; Podkletnova, Tatiana V.; Zhourkova, Natalya V.; Savost'yanov, Kirill V.; Pushkov, Aleksander
12	ID: 171 Recurrent Febrile Seizures – Doose Syndrome	Castañeda-Ramirez, Laura E
13	ID: 194 The Concept Of Self-reference In Autism	Megremi, Amalia ; Darzentas, John
14	ID: 289 Adolescent-Focused Human Centred Design: A Tool for Meaningful Engagement of Young People in Health Research, Program Planning and Evaluation.	Davison, Colleen ; Michaelson, Valerie
15	ID: 166 Anorexia Nervosa And The Silent Heart Injury	Ortigado, Alfonso ; Martín, Francisco José; Galicia, Gonzalo; Sevilla, Pilar; Miras, Isabel; Montes, Laura
16	ID: 183 Arterial Hypertension in Adolescents – Factors of Progression and Stabilization	Yakovleva, Inna
17	ID: 253 Cannabis Use during Adolescence: An Overview in Luxembourg and in Comparison to other European Countries	Catunda, Carolina ; Heinz, Andreas; van Duin, Claire; Willems, Helmut

POSTER PRESENTATIONS: POSTER VIEWING 1

of findings remained unknown; 26% were classified as non-etiological; 21% were defined as pathogenic or likely pathogenic; and 15% had polymorphisms present in the normal population. The overall diagnostic rate (percentage of total patients with pathogenic CNV) was 9%. Further genetic investigation was conducted in 17% of children with abnormal CMA and in 19% of children with normal CMA.

Conclusion: Although CMA is one of the genetic analysis with better diagnostic yield, in our study variants of unknown clinical significance were high (36%), family tests were needed in half of those with altered results and further genetic investigation was requested for 18% of the total sample. Deciphering the clinical significance of CMA can be challenging, as the capacity to detect abnormalities is greater than clinician's ability to interpret their role in ID and DD.

ID: 263

Management of Childhood Epilepsies with non Adequate Seizure Control by AEDs

Globa, Oksana V.; Kuzenkova, Liudmila M.; Podkletnova, Tatiana V.; Zhourkova, Natalya V.; Savost'yanov, Kirill V.; Pushkov, Aleksander

National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation

Introduction: Childhood epilepsies a heterogeneous group of disorders and syndromes with different severity, prognosis and treatment. The purpose of study was to recognise the possible reason of failed AED treatment and to find the ways to overcome it.

Methods: 36 patients with different forms of epilepsy aged from 3 months to 16 years not the candidate for surgical treatment have been studied. The long duration EEG, high resolution MRI, biochemical, lactate level, genetic investigation were performed to these children.

Results: in 11 children the respiratory chain disorders confirmed by mtDNA sequence were found. Metabolic diseases were discovered in patients: two glutaric aciduria type1, one – glutaric aciduria type2, one propionic aciduria, one methylmalonic aciduria, one Gaucher type3, two patient with glycogenosis type9, two patients with ceroid lipofuscinosis type 2 and 6. Genetic epilepsies with mutation in genes SCN8A (two patients), GRIN2A, KCNMA1 and duplication 15q11.2q13.3, c.1312G>A in SRPX2 , were revealed. In other cases with normal MRI the reason of pharmacoresistant seizures was not discover yet. In children with metabolic disorders and energy metabolism disorders we use the specific therapy(diet, L-carnitine, vitamins, enzyme replacement therapy etc) in cases which it possible, avoid valproic acid in treatment, as well we use the phenytoin in patient with potassium channel mutation. These treatment management leads to reduction in seizures frequency or even to seizures remission in some cases.

Conclusions: The recognition and diagnostic of underlying the etiologies of intractable seizures improve the treatment management in many cases.

ID: 171

Recurrent Febrile Seizures – Doose Syndrome

Castañeda-Ramirez, Laura E

Hospiten Los Cabos, Mexico

Introduction: Febrile seizures have an incidence of 4-5% of the pediatric population from 0-6 years. Incidence in males than in females 1.5:1. Simple 3-15 minutes and complex 15-30 minutes. Its physiopathology is unknown, associated factors such as increased circulation of toxins, myelination deficit in immature brain, immaturity of thermoregulation mechanisms, increased oxygen consumption, in any febrile process.

Objective: To describe the etiology and evolution of the case treated in a second level private hospital in Mexico.

Clinical Case: Male, son of 30-year-old healthy mother, 35-year-old healthy father, second pregnancy, weight 3.2 kg, size 49 cm, Apgar 8-9 term, obtained by scheduled cesarean section, exclusively breastfed 6 months, complete immunizations, normal psychomotor development. Parents deny history of febrile seizures or epilepsy. 7-months-old, simple febrile seizures began as myoclonic spasms on left arm, 3 minutes last accompanied by loss of consciousness, first 24 hours evolving into complex 3-5 per day of 3-30 minutes last associated with body temperature 37.9°C-38.3°C, changes in evacuation characteristics. Recurrences of convulsive seizures, same characteristic, more atonic in intervals of 30-60 days the following 5 months associated with febrile process of 38.3°C. When 13-months-old, head movements are added without loss of consciousness, 1-3 per day called 'Head Drops'.

Physical Exploration: Weight 9Kg, Height 71cm, Body temperature 37.9°C to 38.3°C, Heart Rate 124 pm, Breathing Rate 36pm, Oxygen saturation 97%, Glasgow 15, GENERAL STOOL TEST. Entamoeba histolytica, STOOL CULTURE. Salmonella enterica, LUMBAR PUNCTURE. Normal. Negative Icr culture, ELECTROENCEPHALOGRAM. Wave tip image, MAGNETIC RESONANCE IMAGING. Temporary Mesial Sclerosis.

Results: We have applied diazepam 0.3-0.5mg/kg/dose, phenytoin 20 mg/kg/day, metronidazole 30 mg/kg/day, metamizole 10 mg/kg/day, paracetamol 20 mg/kg/day, and with valproic acid 25-40 mg/kg/day, levetiracetam 30 mg/kg dose and clobazam 0.1 to 0.3mg/kg/day oral the crisis has been controlled. Psychomotor development has been normal. The etiology of the crises in this case is cryptogenic.

Discussion and Conclusions: Children under 12-months-old with febrile convulsive seizures have a 50% risk of recurrence with body temperature below 38°C at the time of the crisis and recurrence in the same febrile outbreak. The seizures were refractory to antiepileptic drugs, behaving as a Syndrome of Epilepsy with myoclonic-atonic crisis; as described by Doose in 1970; children are previously normal, with a history of febrile seizures in 11-28%, the evolution of this syndrome is variable, 50-89% stops having crisis after 3 years, 58% with a normal IQ.

ID: 194

The Concept of Self-Reference in Autism

Megremi, Amalia¹; Darzentas, John^{1,2}

¹University of Aegean, Greece; ²University of York, United Kingdom

Introduction: Autism is a disorder in the individual's communication with others. But, what is the relationship of the autistic person with his/herself? How is the autistic person self-referred? Does communication disorder in autism not only related to interpersonal relationships but also to the intrapersonal self-referential relationship of the individual with himself/herself?

POSTER PRESENTATIONS: POSTER VIEWING 1

Purpose: Investigation of self-reference in autism.

Materials and Methods: Literature review.

Results: Main finding in autism is the disorder of mirror neurons. Mirror neurons are activated when the individual observes someone else's actions and when the individual performs the same actions him/herself. Mirror neurons teach me empathy and sympathy for the other individual, but also for myself. Consequently, in autism there is a deficit both in the interpersonal social interaction of the individual with others but also in the intrapersonal self-referential relationship of the individual with himself/herself. Clinical features of autism related to the way an autistic individual refers to himself/herself are: 1) Sensory disorders: Sensory disorders occur in 90% of autistics: they look for intense stimuli (intense music, intense skin pressure), they do not tolerate sensory overload (they cannot wear certain fabrics, eat particular foods), or they do not respond at all to normal sensory stimuli (while the acoustic pathway is intact, they do not respond to the call of their name). 2) Reaction to pain: Autistic children often have an increased pain threshold. 3) Self-injuries: Self-injuries occur in 25-50% of autistics. The more limited the ability of the autistic individual to communicate (and hence interpersonal skills), the greater the likelihood of such behaviors, suggesting indirectly that there is a correlation between interpersonal relationships and the relationship of one's self, and that a disorder at one level implies a disorder at the other one. The above clinical features suggest that in autism the relationship with the self is deficient, and that is why the individual performs actions (sensory disorders, self-injuries, low reaction to pain) that could enhance it.

Conclusions: In autism it is not only the relationship between the individual and the others which is disturbed, but also the relationship with himself/herself. The absence of activation of mirror neurons in autistic people is a major finding suggesting this dual disorder, while the clinical features mentioned support this finding. Finally, the disturbed relationship to others comes from, or ends up in, a disturbed relationship with the self (bidirectional correlation). Expanding the rationale, does love/compassion towards the self reflects love/compassion towards others and vice-versa?

ID: 289

Adolescent-Focused Human Centred Design: A Tool for Meaningful Engagement of Young People in Health Research, Program Planning and Evaluation.

Davison, Colleen; Michaelson, Valerie
Queen's University, Canada

Purpose: Human-Centred Design (HCD) is an approach to research and problem solving that actively seeks human perspective at each stage of the problem-solving process- whether that is defining or observing the problem, brainstorming possible solutions, conceptualizing a chosen action, developing a plan of action or implementing the solution. It emphasizes dignity, access, and cultural appropriateness. Although the UN Convention on the Rights of the Child states that when young people are the focus of research, they have the right to be consulted, this is not always standard practice among health researchers and development professionals doing monitoring and evaluation. The purpose of this poster is to highlight the concept of adolescent-focused HCD, providing positive examples including from our work at the Queen's University Child Health 2.0 initiative (www.childhealth2.com), and to emphasize the opportunities of this approach for paediatrics more broadly.

Focus: Adolescent-focused HCD specifically applied in the area of adolescent medicine aims to actively and very intentionally engage youth in problem solving. It recognizes that children and adolescents have a unique, and non-adult, perspective that – although not necessarily more or less valued than an adult perspective- should be specifically sought. This is particularly true because Human Centred Design principles emphasize that in order for solutions to be effective, the population of focus should be involved in the problem solving at all stages. Adolescent-focused HCD has five main iterative stages (empathize, define, ideate, create prototypes, testing). HCD has many similarities with participatory action research and integrated knowledge translation, but focuses more specifically on the creation and testing of effective solutions. Adolescent-focused HCD has been previously used to inform interventions for reduction of sexually transmitted infections, gender-based violence, injuries and substance abuse as well as to increase use of health care services by young people. Yet, it is still relatively unknown as a mainstream approach.

Significance: Adolescents represent important stakeholders and collaborators in health programming, health system research and development work that involves them. In many contexts, this is a new idea. Adolescent-focused HCD provides a structure through which meaningful engagement of young people can occur for problem solving related to health promotion, health protection, disease prevention and effective treatments.

Target Audience: The audience for this poster will be researchers and practitioners interested in finding effective ways to address adolescent health issues. It will be of specific interest to those with interest in, and possible opportunity for application of, this innovative, practical and structured way to meaningfully engage youth.

ID: 166

Anorexia Nervosa and the Silent Heart Injury

Ortigado, Alfonso; Martín, Francisco José; Galicia, Gonzalo; Sevilla, Pilar; Miras, Isabel; Montes, Laura
Department of Pediatrics, University Guadalajara Hospital, Guadalajara, Spain

Introduction: Anorexia nervosa (AN) is a disorder characterized by fear of weight gain, and a distorted self image that can have devastating health consequences. AN is associated with cardiovascular complications: bradycardia, hypotension, prolonged QTc interval, increased QTc dispersion, atherosclerotic vascular disease, myocardial fibrosis and pericardial effusion (PE). Some of these cardiovascular changes are mild and reversible, but some may be life threatening. The lesser-known association with PE has been increasingly described in the literature and may progress to cardiac tamponade in rare cases. The etiology of PE remains uncertain, malnutrition itself may promote effusions, but low serum T3 levels (low T3 syndrome) and increased brain natriuretic peptide serum levels (BNP) may also be associated with PE.

Purpose: To describe a case of anorexia nervosa with cardiac complications.

Case Description: We report the case of a previously healthy 14 year-old female diagnosed with AN (DSM-V), with an 8-month history of a 10kg weight loss. Parental consent was obtained. She was referred to pediatric cardiology due to asymptomatic bradycardia. Physical examination: weight 35 kg (-1.80 SD), height 153cm (-1.12 SD), BMI 14.95 kg/m² (-1.59 SD), heart rate 45 bpm, blood pressure 95/55 mmHg, body

DEVELOPMENT, NEURO-DEVELOPMENTAL DISABILITY

AUTISM: A DISORDER RELATED TO THE CAPACITY TO LOVE

Amalia Megremi

BASIC PRINCIPLES RIGHTFULLY GOVERNING THE DESIGN OF TOOLS IN AUTISM: A PHYSICIAN'S PERSPECTIVE

Amalia Megremi, John Darzentas

CONCURRENT VALIDITY BETWEEN PEABODY DEVELOPMENTAL MOTOR SCALE AND GESELL DEVELOPMENTAL SCALE

Gai Zhao, Ming Li

TAKING CARE OF ASIAN INDIAN SPECIAL NEEDS CHILDREN

Naveen Mehrotra

EDUCATION AND TRAINING

ABBREVIATED HIGH INTENSITY TRAINING IMPROVES KNOWLEDGE OF HEALTHCARE PROVIDERS TO CARE FOR SERIOUSLY ILL CHILDREN IN BOTSWANA

Hannah Smith, Christine Joyce, Segolame Setlhare, Kathryn Taubert, Jose Ferrer, Janell Mensinger, Bingqing Zhang, Kitenge Kalenga, David Kloeck, Thandie Kgosiesiele, Haruna Jibril, Loeto Mazhani, Allan de Caen, Andrew Steenhoff, Peter Meaney

AN EDUCATIONAL INTERVENTION TO IMPLEMENT SKIN-TO-SKIN CONTACT IN A RURAL HOSPITAL IN MEXICO

Luis Fernando Sanchez-Espino, Gregorio Zuñiga-Villanueva, Jose Luis Ramirez-Garcialuna

FACULTY DEVELOPMENT TO INCENTIVIZE TEACHING IN CHINA

Christiana Russ, Shu Zhang, Wenkai Li, Judith Palfrey

INTER-RATER RELIABILITY AND VALIDITY EVIDENCE FOR A SCORING INSTRUMENT TO ASSESS SIMULATED CLINICAL PERFORMANCE DURING STABILIZATION OF A SERIOUSLY ILL CHILD IN THE COMMUNITY CLINIC SETTING IN BOTSWANA

Katherine Smith, Segolame Setlhare, Allan DeCaen, Aaron Donoghue, Janell Mensinger, Bingqing Zhang, Brennan Snow, Dikai Zambo, Kagiso Ndlovu, Ryan Littman-Quinn, Farhan Bhanji, Peter Meaney

THE CORRECT POSITIONING OF CENTRAL VENOUS CATHETERS IN PEDIATRICS – ARE CURRENT FORMULAS REALLY USEFUL?

Corvin Cleff, Marc Bönsch, Frank Eifinger, Jochen Hinkelbein

EMERGENCY MEDICINE AND CRITICAL CARE

"CHILD ABUSE CHECKLIST" IS USEFUL FOR SCREENING CHILD ABUSE IN EMERGENCY ROOM

Jun Matsuura, Kentaro Iwata, Masahiro Nozawa, Eisuke Ito, Naoto Shiomi

ENDOCRINOLOGY, DIABETES, OBESITY

A NOVEL MATHEMATICAL APPROACH TO COMPREHENSIVE PEDIATRIC OBESITY EDUCATION UTILIZING GOAL WEIGHT CALCULATION, INCREMENTAL BODY MASS INDEX ASSESSMENT, AND DIETARY MODIFICATION

Norma Kreilein

HEPATIC STEATOSIS: BEYOND OBESITY

Cristina González-Niño, Roderick Bejarano, Judith A Ho-Urriola, Liliana Neil, Nancy Ambulo, Celia Cantón

MOVE IT TO LOSE IT (MITLI) CHILDHOOD OBESITY PREVENTION

Naveen Mehrotra, Nayan Mehrotra

MUSCLE WEAKNESS: BEYOND THE OBVIOUS

Rosella Lee, Cristina Gonzalez, Liliana Neil, Roberto Dawson

OBESITY AND WEIGHT CONCERNS IN CHILDREN WITH SPECIAL NEEDS

Prithviraj Bahadursingh, Vijaya Siew, Michelle Maharaj, Chardae Legall, Sitara Bachan

Development, Neuro-Developmental Disability

AUTISM: A DISORDER RELATED TO THE CAPACITY TO LOVE

Dr Amalia Megremi¹

¹*Ilion Socio-Medical Center, Athens, Greece*

Background and Aims: Autism's etiopathogenesis is unidentifiable and it is essential for new aspects to emerge.

Methods: Literature review.

Results: It was Kanner first who observed that all the autistic children had come of highly intelligent parents and there were very few really warmhearted fathers and mothers in the whole group, in his 1943 paper "Autistic Disturbances of Affective Contact" in journal *Nervous Child*.

Contemporary studies show that oxytocin levels are decreased in autism. Numerous clinical trials of oxytocin in autism therapy are ongoing today, as it has been shown that use of oxytocin in autism results in encouraging improvements in social cognition and attachment. But, oxytocin is "the peptide that binds": it has been recognized as implicated in social development and bonds, affiliative behaviors, and promotes parental nurturing and increases the salience of social stimuli.

Testosterone exhibits opposite effects from oxytocin on diverse aspects of cognition and behavior. Autism is related to increased testosterone also (males are affected more frequently, testosterone-related medical conditions and prenatal androgen exposure contributes to the development of autism).

Studies show lack of mirror neuron activity in several regions of autistic brain. Mirror neurons are involved in social interaction and empathy. Autistics have great difficulty attributing wants and needs to others, or what others are thinking and feeling (theory of mind deficit). But, love and empathy are unbreakable related to each other.

Conclusions: It is possible that autism constitutes the nosological equivalent of love and compassion deficiency (including lack of self-love) and aggression predominance (including self-destructive behaviors) in contemporary world. So, it is essential for families, who intend to be parents, especially mothers-to-be, to live in an environment full of love, sympathy, compassion and decreased prenatal stress, in addition, WHO declares that love is the most important thing to nurture healthy children.

Keywords:

autism, love, empathy, oxytocin, testosterone, mirror neurons

BASIC PRINCIPLES RIGHTFULLY GOVERNING THE DESIGN OF TOOLS IN AUTISM: A PHYSICIAN'S PERSPECTIVE

Dr Amalia Megremi¹, Prof. John Darzentas^{1,2}

¹University Of The Aegean, Syros, Greece, ²University of York, York, United Kingdom

Background and Aims: Effective therapy of autism does not exist. Formulation of principles that govern the design of tools (that could contribute to functional autonomy of autistics) are discussed.

Methods: Literature review.

Results: Individualization: There are autistics who get easily bored, so the stimulation must be high in order to maintain their attention, and others who are disturbed by the simultaneous presence of different stimuli. Therefore, tools must be dynamic in order to compensate for changing patterns of autistics. Complexity: Autistics have lost their complexity and behave in a uniform, predictable, stereotypic manner. The aim is to learn the concept of accepting the unpredictable governing the real world. Gradation: The complexity that will be provided for learning should be gradually enriched, so that it can be accepted by the autistics. Controlled flexibility: The tool should give the complexity of the situation to be learned the possibility either to increase (if the procedure learning progresses) or decrease (if it does not progress). Familiarity: Autistics have excellent resistance to unfamiliar experiences. So, tools must include activities familiar to them. Repeatability: The tool must provide the possibility of repetition (autistics learn better in a ritually stereotyped manner). Generalization: Generalization (in autism lacks-deficit in theory of mind) is the capacity to enable the newly-acquired abilities in the real world. Self-control: The tool must enable individuals to watch themselves performing tasks in which they have been trained (activation of mirror neurons, whose defectiveness in autism is significant). Human factor: The human factor when using tools to acquire skills (trainer's voice, gestures, presence of peers) is necessary so that the "autistic individual does not become more autistic".

Conclusions: Maintenance of these principles could contribute to the effectiveness of tools for autistics and to the achievement of functional autonomy of the latter.

Keywords:

autism, principles, tools, design

POSTER PRESENTATIONS: POSTER VIEWING 1

Conclusion: Infection is the most commonly identified etiology in erythema nodosum, and it's important to know the possible complications of common pathologies for adequate recognition and orientation.

ID: 174 / Poster Viewing 1: 26

Neuropsychology Theories That Could Help ASDs Caregivers And Designers To Understand The Disorder: A Review
Megremi, Amalia^{1,2}; Darzentas, John¹

¹University of the Aegean, Greece; ²Ilion Socio-Medical Center, Athens, Greece

Introduction: Cure for autism does not exist. Behavioural intervention programs and appropriately designed tools can help.

Purpose: Identification of neuropsychology theories that could help caregivers and designers to understand the disorder.

Methods: Literature review.

Results: Foundational theories for ASDs are: 1) Theory Of Mind: The ability of an individual to recognize the mental states (beliefs, desires, intentions, imagination, emotions) of others. Autistics have deficit of theory of mind: they do not understand that other people have thoughts and that those thoughts may be different from their own (mind-blindness). 2) Theory Of Executive Dysfunction: Many autistics are thought to lack certain executive functions that control cognitive processes. This impairment would be the origin of their stereotyped and repetitive behaviours. 3) Weak central coherence Theory: Failure to see the big picture. It explains the unusual attention to details and the piecemeal information rather than global processing many autistics have. 4) Gestalt Theory: The whole of anything is greater than the sum of its parts. The ability to look at an object as a whole, not just as individual pieces, poses another cognitive processing issue for autistics (he/she may find it difficult to "break" the whole image into meaningful parts-the individual may focus on the pieces that grab their attention the most). 5) Sensory Integration Theory: The detection, integration, and use of the sensory information that helps a person interact with his/her environment. Autistics often have abnormal responses to incoming sensory information from the surrounding environment (hyper-sensitive/hypo-sensitive) due to the inability to process information from several senses. 6) Flow Theory: Flow state is the mental state in which a person performing an activity is fully immersed in a feeling of energized focus and enjoyment. This state is not related to the hyperfocus behaviour of autistics (rigid/ repetitive behaviours, narrow interests). These behaviours come from the desire of autistics for predictability and to maintain control over their environment-however the accomplishment of flow state would be a target when designing for autistics. 7) Social Learning Theory: According to this theory, "I learn through observation and imitation of others". There is a deficit of this theory in autism: autistics are not interested in other people, or maybe they perceive them like objects-not persons (disorder inactivation of mirror neurons).

Conclusions: It is necessary for ASDs caregivers and designers to utilize multiple theories/models/perspectives from different research fields in order to understand the disorder and develop appropriate intervention strategies.

ID: 292 / Poster Viewing 1: 27

A Case Of Drug-Induced Encephalopathy In A Thirteen – Month Old Toddler As A Result Of Accidental Ingestion Of Aripiprazole: A Pediatric Case Report

Anastasiou-Katsiardani, Anastasia^{1,2}; Tanou, Kalliopi^{1,2}; Korca, Zoe^{1,2}; Kontouri, Eftyhia-Maria^{1,2}; Georgiadis, Ilias^{1,2}; Mitsiou, Glyceria²; Katsiardani-Giovanetto, Kalliopi-Pinelopi²; Anastasiou, Drosoula²

¹National Health System, Greece, "Achiropouleio", General Hospital, Volos, Paediatric Department; ²E.F.Y.K.E (Eteria. Frontidas. Ygeias. Kai. Ekpedevsis)

Introduction: According to the Greek Poison Control Center data, in 2017, 52.2% of the poisoning reports concerned children (0 - 14 years old) with the majority involving toddlers (81% in total). Almost all cases happen at home. Caregivers report accidental ingestion of various chemical substances (commonly drugs, detergents pesticides, etc.), with a wide range of clinical manifestations and ultimate consequences on child health. In some cases, the child exhibits CNS related symptoms, like stupor, spasms, or even coma, that initially point to CNS infection or epileptic syndromes. This might result in unnecessary procedures and a crucial delay in appropriate treatment.

Purpose: To sensitive - general paediatrician- for further investigation in order to find among children arrive presenting behavioral disorder, which of them have accidentally received psychiatric medicine.

Case description: a thirteen-month old girl was referred to the Pediatric Emergency Department due to febrile stupor. Upon admission, the child was somnolent, with retard reaction to external stimuli, without any signs of respiratory distress or circulatory failure.

Results: On suspicion of CNS infection, full blood count, including infection markers, fundoscopy, and lumbar puncture were performed, while Brain CT scan revealed no intracranial hemorrhage or any space-occupying lesion. The toddler was initially treated with iv Cefotaxime (50 mg/ kg) and Acyclovir (10 mg/kg) per/dose. Since there were no signs of improvement, the child was referred to the regional tertiary hospital for further evaluation and treatment. During the transport, the caregivers recalled that the child's mother was under treatment with aripiprazole for bipolar disorder and that they had noticed a tablet missing the day before. All symptoms resolved completely within the next 3 days.

Conclusions: Doctors should remain alert to the possibility of drug ingestion, when a child is presented with altered behavior, reduced level of consciousness, spasms, or otherwise unexplained neurological symptoms and, upon suspicion, insist on extracting relevant information from the child's escorts. Caregivers should ensure that any dangerous substances are kept out of reach, supervise toddlers at all times, and report, immediately, any incident of ingestion to the responsible authorities.

ID: 276 / Poster Viewing 1: 28

Abdominal Pain And Vomiting: When Dependence Lurks

Banganho, Denise¹; Ferreira, Inês¹; Silva, Diana¹; Gouveia, Teresa¹; Duarte, Marco²

¹Pediatric Department, Centro Hospitalar de Setúbal Hospital, E.P.E.; ²Psychiatry Department, Centro Hospitalar de Setúbal Hospital, E.P.E

Introduction: Cannabis is one of the most commonly abused drugs worldwide. In Portugal, it is the most consumed recreational drug. In 2016/17, 15% of the population aged 15-34 referred to having experimented with cannabis for at least one time and 6% in the last 30 days. The long-term and short-term toxicity of cannabis is associated with pathological and behavioral effects.

AA028

Θεματική κατηγορία: Αναπτυξιακή – Κοινωνική Παιδιατρική – Εφηβική Ιατρική

ΣΧΕΔΙΑΣΗ ΕΡΓΑΛΕΙΩΝ/ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Αμαλία Μεγρέμη^{1,2}, Ιωάννης Δαρζέντας¹

1. Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου
2. Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου, 2η Υγειονομική Περιφέρεια Πειραιώς και Αιγαίου

Εισαγωγή: Ουσιαστική θεραπεία στον αυτισμό δεν υπάρχει. Δεδομένης της προηγμένης τεχνολογίας, προκύπτει η ανάγκη σχεδίασης εργαλείων/εφαρμογών που θα μπορούσαν να βοηθήσουν.

Σκοπός: Η διατύπωση βασικών αρχών στη σχεδίαση εργαλείων/εφαρμογών στον αυτισμό.

Υλικό - Μέθοδος: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: Αρχή της εξατομικευσης: Ο αυτισμός διέπεται από ετερογένεια. Είναι πρόκληση να βρίσκεις λύσεις που να προσαρμόζονται στο κάθε άτομο. Αρχή της πολυπλοκότητας: Οι στερεοτυπίες υποδεικνύουν απώλεια της πολυπλοκότητας του οργανισμού. Όταν σχεδιάζουμε στον αυτισμό, ο σκοπός είναι η επαναφορά της πολυπλοκότητας του ατόμου κατά την αλληλεπίδρασή του με το περιβάλλον. Αρχή της κλιμάκωσης: Η πολυπλοκότητα που προσφέρεται προς εκμάθηση πρέπει να εμπλουτίζεται βαθμιαία, ώστε να γίνεται αποδεκτή. Αρχή της ελεγχόμενης μεταβλητότητας: Το εργαλείο να δίνει τη δυνατότητα η πολυπλοκότητα της κατάστασης προς εκμάθηση είτε να αυξάνεται είτε να μειώνεται, ώστε να ελαττώνεται το άγχος των αυτιστικών. Αρχή της εξοικείωσης: Οι αυτιστικοί έχουν αντίσταση σε μη οικείες καταστάσεις. Τα εργαλεία πρέπει να περιλαμβάνουν οικείες για αυτούς δραστηριότητες. Αρχή της επαναληψιμότητας: Το εργαλείο να παρέχει τη δυνατότητα της επανάληψης. Οι αυτιστικοί μαθαίνουν μέσω πρακτικών που επαναλαμβάνονται στερεότυπα. Αρχή της γενίκευσης: Γενίκευση είναι να μπορούν οι νεοκατακτηθείσες ικανότητες του αυτιστικού ατόμου να εφαρμοστούν στον πραγματικό κόσμο. Αρχή του αυτοελέγχου: Το άτομο να παρακολουθεί τον εαυτό του να εκτελεί το καθήκον στο οποίο έχει εκπαιδευτεί. Αυτό συμβάλλει στην ενεργοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων (η ελλειμματικότητά τους στον αυτισμό είναι σημαντική). Ο παράγων άνθρωπος: Ο άνθρωπος (φωνή/χειρονομίες εκπαιδευτή, συνομήλικοι) είναι αναντικατάστατος.

Συμπεράσματα: Η εφαρμογή αυτών των αρχών στη σχεδίαση εργαλείων/εφαρμογών στον αυτισμό μπορεί να συμβάλλει στη λειτουργική αυτονομία των αυτιστικών.

16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ομοιοπαθητικής Ιατρικής

11 - 13 Μαΐου 2012

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Από τις 11 έως τις 13 Μαΐου 2012, η Ελληνική Εταιρεία Ομοιοπαθητικής Ιατρικής διοργανώνει στην Ερμούπολη της Σύρου το 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ομοιοπαθητικής Ιατρικής, με κεντρικό θέμα «Επαναπροσδιορίζοντας την Κλασική Ομοιοπαθητική μέσα από το Πανεπιστήμιο». Το συνέδριο τελεί υπό την αιγίδα του Πανεπιστημίου Αιγαίου. Μεγάλος χορηγός του συνεδρίου είναι η εταιρεία Nature's Plus.

Παρασκευή 11 Μαΐου 2012

19:00-21:00 Εναρκτήρια τελετή

Χαιρετισμοί από τους κ.κ.:

- Πύργου Παπαφίλιππου, πρόεδρο του 16ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ομοιοπαθητικής Ιατρικής
- Κωνσταντίνο Τσιπινίδη, πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Ομοιοπαθητικής Ιατρικής
- Ιωάννη Δαρζέντα, καθηγητή Πανεπιστημίου Αιγαίου, πρόεδρο Τμήματος Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, υπεύθυνο Master Ομοιοπαθητικής

Ομιλίες των κ.κ.:

- Πύργου Βυθούλκα, καθηγητή Πανεπιστημίου Αιγαίου, διευθύντη της Διεθνούς Ακαδημίας Κλασικής Ομοιοπαθητικής
- Τση Νικόλαϊ, πρόεδρου Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την Ομοιοπαθητική (ECH)

Εναρκτήρια διάλεξη από τον Πατέρα Φιλόθεο Φάρο, ψυχοθεραπευτή, με θέμα «Ο αναχρονισμός του όρου ψυχοσωματική ασθένεια»

21:00 Cocktail υποδοχής

Σάββατο 12 Μαΐου 2012

09:00-09:30 Προσέλευση – εγγραφές

09:30-10:30

Προεδρείο: Θεοδώρα Ζώτου, παιδίατρος, Χρήστος Ραμμένος, γενικός ιατρός

- Δημοσθένης Παπαμεθοδίου, νευρολόγος
Ατοπία και νόμος του Heilig
- Αθηνά Ασημακοπούλου, ειδικευμένη Ενδοκρινολογίας, MD στο Πανεπιστήμιο Αιγαίου
Ο λειτουργικός ρόλος των συναισθημάτων στην πυροδότηση της αυτοανοσίας
- Μαριάννα Δαμιά, ιατρός πνευμονολόγος
Συστημική και ομοιοπαθητική προσέγγιση του άσθματος

10:30-11:30

Προεδρείο: Χαρά Βαρσκέλλη, πνευμονολόγος, Κωνσταντίνα Ταβουξόγλου, ιατρός

- Σωτήρης Παπααλλέως, νευρολόγος
Ο ύπνος ως διεργασία διατήρησης και ενδυνάμωσης της λειτουργικής αυτονομίας του ανθρώπου
- Αμαλία Μεγρέμη, παιδίατρος
Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: μια ολιστική προσέγγιση
- Κρυσταλλία Κυπαρισσού, ιατρός
Εφαρμογή της Ομοιοπαθητικής στη δερματολογία

11:30-12:00 Διάλειμμα για καφέ

12:00-13:00

Προεδρείο: Μιχάλης Λέφας, γενικός ιατρός, Πύργος Κουνατιάδης, γενικός ιατρός

- Ροξάνα Αγκαρτίτσι, ιατρός γαστρεντερολόγος
Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) και ομοιοπαθητική θεραπεία. Υπάρχει ελπίδα;
- Δημήτρης Καλλιαντάς, χειρουργός οδοντίατρος
Η καταπίεση των συμπτωμάτων μπορεί να έχει θέση νόμου στη θεραπευτική;
- Ειρήνη Ηλιάδη, M.Sc. Κλασικής Ομοιοπαθητικής, ειδ. Παθολογίας ΓΝΑ Λαϊκό
Πόνος και Ομοιοπαθητική: ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαχείριση του χρόνιου πόνου
- Κωνσταντίνος Δαρδαγιαννόπουλος, ομοιοπαθητικός ιατρός
Ομοιοπαθητική: Πρωτοπορία Ναναιστρατικής στον άνθρωπο

13:00-14:15

Προεδρείο: Στέλιος Καϊτανίδης, ιατρός παθολογίας, Ευγενία Στρατηγάκη, πνευμονολόγος

- Αριστεά Μουρούτογλου, χειρουργός οδοντίατρος, M.Sc. στην Κλασική Ομοιοπαθητική
Ο ρόλος της επικοινωνίας στη σχέση γιατρού - ασθενή
- Μαρία Παναγιωτοπούλου, ειδικευμένη Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας νοσ. Α. Συγγρός, M.Sc. ολιστικά εναλλακτικά θεραπευτικά συστήματα-Κλασική Ομοιοπαθητική

Track 1

Day 1 May 20, 2013

1: Current Issues on Bioavailability and Bioequivalence (BA/BE) Determination

Session Chair

Shein-Chung Chow

Duke University School of Medicine, USA

Session Co-Chair

Ping Ren

CDER/FDA, USA

Session Introduction

Title: T_{max} evaluation in the bioequivalence studies of generic modified release proton pump inhibitors

Ping Ren, CDER/FDA, USA



Title: Wax-matrix extended-release niacin vs inositol hexanicotinate: A comparison of wax-matrix, extended-release niacin to inositol hexanicotinate "no-flush" niacin in persons with mild to moderate dyslipidemia

Joseph M. Keenan, University of Minnesota, USA



Title: 5-Cholesten-3,25-diol 3-sulfate decreases lipid accumulation in diet induced nonalcoholic fatty liver disease mouse model

Shunlin Ren, Virginia Commonwealth University, USA



Title: Enhancing API bioavailability via nanotechnology for drug delivery

Shawn X. Yin, Bristol-Myers Squibb Company, USA



Title: Application of nanotechnology for targeting brain delivery

Jiukuan Hao, University of Cincinnati, USA



Title: In Vivo and In Vitro bioequivalence testing - Recent development for generic approval in the United States

Shein-Chung Chow, Duke University School of Medicine, USA



Title: Enhancement of the ocular bioavailability of Cyclosporine A by cationic polymeric nanoparticles

Ebru Basaran, Anadolu University, Turkey



Title: Acarbose bioequivalence: Exploration of new pharmacodynamic parameters

Jin Yang, China Pharmaceutical University, China



Title: Vitamin A modulates the expression of genes involved in iron bioavailability

Marta Citelli, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil



Title: Use of healthy male volunteers in bioequivalence studies of antineoplastic drugs: A pivotal study with capecitabine

Gilberto, Galeno Research Unit, Brazil



Title: Bioequivalence study of trimetazidine modified release tablet formulations in Indonesian healthy subjects

Yahdiana Harahap, University of Indonesia, Indonesia



Title: A bioequivalence study of two fenoofibrate tablet formulations in Indian healthy subjects

Gaikwad, Rashtra Sant Tukadoji Maharaj Nagpur University, India



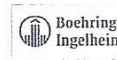
Title: Fever as a predictive factor in the autism spectrum disorders

Amalia S. F. Megremi, University of Athens, Greece



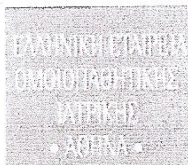
Title: Pharmaceutical absorption modeling - A novel approach for formulation development

Z. Jane Li, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, USA



BABE-2013

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΕΥΝΑ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΕΦΑΡΜΟΓΗ

6^ο ΘΕΡΙΝΟ ΣΧΟΛΕΙΟ

ΛΙΜΝΗ ΠΛΑΣΤΗΡΑ



28 - 31 Αυγούστου 2019

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 30 Αυγούστου 2019

09.00 Διαφορική Διάγνωση ρευματικών παθήσεων.

Λέφας Μιχάλης - Γενικός ιατρός.

→ 11.00 Ο ρόλος του πυρετού στον αυτισμό: μια ολιστική προσέγγιση.

Μεγρέμη Αμαλία - Παιδίατρος.

13.00 Θεραπευτικά αποτελέσματα Ομοιοπαθητικής σε λοιμώξεις
δέρματος

(σταφυλοκοκκίαση κλπ).

Μποτής Σωτήριος - Γενικός ιατρός.

ΣΑΒΒΑΤΟ 31 Αυγούστου 2019

10.00 Σχέση Ολιστικής επιστήμης, (Φυσικής, Βιολογίας, Ιατρικής,
Ψυχολογίας, Οικονομίας

και Πολιτικής) με Φιλοσοφία και Θεολογία.

Πάυλος Γεώργιος - Καθηγητής Θεωρητικής Φυσικής και Φιλοσοφίας
του

Δημοκρίτειου Παν/μίου Θράκης.

12.00 Εξελίξεις στην Ομοιοπαθητική και η σχέση της με την ψυχο-



ΜΟΝΟ

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

WEB SCIENTIFIC EVENT



58^ο

Πανελλήνιο
Παιδιατρικό
Συνέδριο

www.ped-congress.gr



25-27 Σεπτεμβρίου

2020

Αθήνα, 28 Σεπτεμβρίου 2020

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ

58^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Με την παρούσα επιστολή βεβαιώνουμε ότι η εργασία με θέμα:

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

και συγγραφείς τους:

ΜΕΓΡΕΜΗ ΑΜΑΛΙΑ, ΔΑΡΖΕΝΤΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

παρουσιάστηκε ως **Αναρτημένη Ανακοίνωση**
με αριθμό ταξινόμησης εργασίας **AA021**,
στο πλαίσιο του **58^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου**
που πραγματοποιήθηκε **διαδικτυακά** στις **25-27 Σεπτεμβρίου 2020**.

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου

Καθηγητής Ανδρέας Κωνσταντόπουλος
Πρόεδρος Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας
Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής Συνεδρίου



AA021

Θεματική κατηγορία: Αναπτυξιακή - Κοινωνική Παιδιατρική - Εφηβική Ιατρική

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Αμαλία Μεγρέμν^{1,2}, Ιωάννης Δαρζέντας¹

Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων και Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου
Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου, 2η Υ.Π. Πειραιώς & Αιγαίου

Εισαγωγή: Πολλές είναι οι θεωρίες νευροψυχολογίας που έχουν διατυπωθεί ή χρησιμοποιηθεί προκειμένου να κατανοηθεί η αυτιστική διαταραχή.

Σκοπός: Η αποτύπωση των σημαντικότερων θεωριών νευροψυχολογίας για τον αυτισμό.

Υλικό - Μέθοδος: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: 1) Θεωρία ελλείμματος του νου: τα αυτιστικά άτομα δεν κατανοούν ότι τα άλλα άτομα έχουν σκέψεις και ότι αυτές μπορεί να είναι διαφορετικές από τις δικές τους. 2) Θεωρία δυσλειτουργίας των εκτελεστικών λειτουργιών: τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν έλλειμμα στις εκτελεστικές λειτουργίες. 3) Θεωρία αδύναμης κεντρικής συνοχής: τα αυτιστικά άτομα αποτυγχάνουν να δουν τη “μεγάλη εικόνα” (προσήλωση στις λεπτομέρειες). 4) Θεωρία Gestalt: τα αυτιστικά άτομα αδυνατούν να “διαμελίσουν” την ολόκληρη εικόνα σε νοήμονα μέρη. 5) Θεωρία της αισθητηριακής ολοκλήρωσης: τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν διαταραχή στην επεξεργασία της εισερχόμενης από το περιβάλλον πληροφορίας (υπο-απαντούν ή υπερ-απαντούν). 6) Θεωρία κοινωνικής μάθησης: η μάθηση επιτυγχάνεται μέσω παρατήρησης και μίμησης. Στον αυτισμό παρατηρείται έλλειμμα της θεωρίας αυτής, καθώς τα αυτιστικά άτομα δεν ενδιαφέρονται για τα άλλα άτομα. 7) Θεωρία πολλαπλής νοημοσύνης: τα αυτιστικά παιδιά έχουν συνήθως έναν προτιμώμενο τρόπο μάθησης. 8) Μονοτροπισμός: ο αυτιστικός εγκέφαλος είναι “μονοτροπικός” (εστιάζει σε περιορισμένο κάθε φορά αριθμό ενδιαφερόντων, “χάνει” πτυχές της πραγματικότητας που βρίσκονται εκτός του εύρους προσοχής του). 9) Θεωρία Intense World Syndrome: τα αυτιστικά άτομα παρουσιάζουν υπερβολική επεξεργασία στο επίπεδο των νευρωνικών δικτύων, ώστε ο κόσμος καθίσταται “επώδυνος” για αυτά.

Συμπεράσματα: Οι παραπάνω θεωρίες μπορεί να αποτελούν πολύτιμο εργαλείο για επιστήμονες που ασχολούνται με τον αυτισμό (ιατρούς, λοιπούς θεραπευτές, φροντιστές, σχεδιαστές εργαλείων), ώστε οι διαφορετικές οπτικές που αυτές παρέχουν, να οδηγούν στις καταλληλότερες στρατηγικές παρέμβασης.



MONO

ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

25-27 Σεπτεμβρίου

2020

139

27^ο Θερινό Σχολείο – Συνέδριο
«Δυναμικά Συστήματα & Πολυπλοκότητα»
Αφιερωμένο στα 70στά γενέθλια του Καθ. Τ. Μπούνη
ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος
Αθήνα, 19-24 Ιουλίου 2021



Επιστημονικά Θέματα:

- Βασικές αρχές Δυναμικών Συστημάτων και Πολυπλοκότητας
- Μη γραμμική Δυναμική και Χάος
- Μη γραμμικά Κύματα και Σολιτόνια
- Φαινόμενα Συγχρονισμού και Χιμαιρικές καταστάσεις
- Γεωμετρία των φράκταλς (μορφοκλασμάτων)
- Ανάλυση Χρονοσειρών
- Πολυπλοκότητα και Μηχανική Μάθηση
- Πολύπλοκα Δίκτυα
- Εφαρμογές σε Τεχνολογία, Φυσική, Χημεία, Βιολογία, Ιατρική, Γεωεπιστήμες, Οικονομία και Τέχνη

Ομιλίες/Παρουσιάσεις

Οι προσκεκλημένοι ομιλητές είναι Καθηγητές και Ερευνητές από την Ελλάδα και το εξωτερικό. Το Θερινό Σχολείο προσκαλεί μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές, μεταδιδάκτορες, και νέους ερευνητές να παρουσιάσουν την έρευνά τους σε αφίσες και σύντομες ομιλίες.

Πληροφορίες/Αιτήσεις

Το Θερινό Σχολείο θα πραγματοποιηθεί **διαδικτυακά** στον σύνδεσμο

<https://us02web.zoom.us/j/81251979127>

Για πληροφορίες/αιτήσεις επισκεφθείτε τη σελίδα του Σχολείου στη διεύθυνση

<http://complexity2019.ntua.gr/>

Οργανωτική Επιτροπή

- Φ. Βαλλιανάτος (ΕΚΠΑ)
- Θ. Καρακασίδης (Παν. Θεσσαλίας)
- Γ. Κομίνης (ΕΜΠ)
- Δ. Κουγιουμτζής (ΑΠΘ)
- Β. Κωνσταντούδης (ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος)
- Α. Προβατά (ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος)
- Χ. Σκόκος (Παν. Cape Town)
- Γ. Τσιρώνης (Παν. Κρήτης)

Διοργάνωση



	Δευτέρα 19/07/21 Έδρα : Α. Προβατά, Β. Κωνσταντούδης	Τρίτη 20/07/21 Έδρα : Γ. Κομίνης, Φ. Βαλλιανάτος	Τετάρτη 21/07/21 Έδρα : Δ. Κουγιουμτζής, Θ. Καρακασίδης	Πέμπτη 22/07/21 Έδρα : Ν. Καλογερόπουλος, Β. Δρακόπουλος
09.30-10.00	Εισαγωγή στην Επιστήμη της Πολυπλοκότητας (Τ. Μπούντης)	Η μαγεία των μορφοκλασμάτων (fractals) (Β. Δρακόπουλος)	Τα δίκτυα ως πολύπλοκα συστήματα (Π. Αργυράκης)	Περιοδικές Τροχιές - Εφαρμογές στην Αστροδυναμική (Γ. Βουγιατζής),
10.00-10.30				Η δομή του φασικού χώρου σε 3-διάστατα γαλαξιακά συστήματα (Π. Πάτσης)
10.30-11.00				Τάξη και χάος σε συστήματα εξωπλανητών (Χ. Ευθυμιόπουλος)
11.00-11.15	Διάλειμμα	Διάλειμμα	Διάλειμμα	Διάλειμμα
11.15-11.45	Μη γραμμική δυναμική και θεωρία του χάους (Σ. Αναστασίου)	Εισαγωγή στη μη γραμμική ανάλυση χρονοσειρών (Θ. Καρακασίδης)	Μη γραμμικά κύματα (Γ. Κομίνης)	Complexity analysis of the brain activity in Autism Spectrum Disorder (ASD) (Γ. Παπαϊωάννου)
11.45-12.00				Χρονική καθυστέρηση αποδέσμευσης φαρμάκου από πολυστρωματικές διατάξεις με κενό εξωτερικό στρώμα. (Γ. Καλόσακας)
12.00-12.15			Ύπαρξη και ευστάθεια μη γραμμικών κυμάτων-μαθηματική προσέγγιση (Β. Ρόθος)	Χωρική Πολυπλοκότητα (Φ. Παπαδημητρίου)
12.15-12.45				
12.45-13.30	Διάλειμμα	Διάλειμμα	Διάλειμμα	Διάλειμμα
13.30-14.00	Χαοτική δυναμική χαμιλτώνων συστημάτων (Χ. Σκόκος)	Ανάλυση χρονοσειρών πολλών μεταβλητών (Δ. Κουγιουμτζής)	Μη εργοδική δυναμική σε συστήματα πολλών ταλαντωτών: το πρόβλημα του Fermi-Pasta-Ulam-Tsingou (Ε. Χριστοδουλίδη)	Εντροπία Tsallis στις Γεωεπιστήμες: Μια εισαγωγή (Φ. Βαλλιανάτος)
14.00-14.15				Προσομοίωση της Σεισμικότητας με όρους Στατιστικής Φυσικής (Γ. Μίχας)
14.15-14.30			Χαμιλτώνια συστήματα πολλών βαθμών ελευθερίας: Από την κλασική στη στατιστική μηχανική (Χ. Αντωνόπουλος)	
14.30-15.00				Ανάλυση της σεισμικότητας στο φυσικό χρόνο (Ν. Σαρλής)
15.00-16.00	Διάλειμμα (Συνεργασία ομάδων φοιτητών)	Διάλειμμα (Συνεργασία ομάδων φοιτητών)	Διάλειμμα	Διάλειμμα

16.00-16.30	Integrable discretisations of nonlinear PDEs. (Σ. Κωνσταντίνου-Ρίζος)	Η δυναμική θεμελίωση της εντροπίας (Ν. Καλογερόπουλος)	Σολιτονικά φαινόμενα στο μοντέλο Adlam - Allen (Β. Κουκουλογιάννης)	Στοχαστικά μοντέλα στη σύγχρονη μουσική δημιουργία (Α. Γεωργάκη)
16.30-17.00	Cluster algebras and integrable maps (Θ. Κουλούκας)	Γενικευμένες Εντροπίες (Θ. Οικονόμου)	Μη γραμμική εντροπική ελαστικότητα στα ημιεύκαμπτα βιοπολυμερή (Π. Μπενετάτος)	Συμβολική Δυναμική και Εντροπία: Τι μας αποκαλύπτουν για τις διαφορές μεταξύ της κλασικής μουσικής της Ευρώπης και της Ιαπωνίας; (Β. Μπάσιος)
17.00-17.30	Self-excited hidden chaotic attractors (Ε. Μελετλίδου)	Το δένδρο με ρίζα τον Paul Erdős και κορυφές τους συνεργάτες του Τάσου Μπούντη (Μ. Μπουντουρίδης)	Κοκκώδεις κυματομορφές ως Δυναμικά Συστήματα: Το μονοκλινές κύμα πλημμύρας (Γ. Κανελόπουλος) Κοκκώδεις κυματομορφές ως Δυναμικά Συστήματα: Το κοκκώδες άλμα (Δ. Ραζής)	Προσομοίωση νευρώνων με επαφές Josephson (Ι. Χιτζανίδη)
17.30-17.45	Borns rule in the case of two entangled Bohmian qubits (Α. Τζέμος)	Ημικλασικό WKB πρόβλημα για τον μη-αυτοσυζυγή τελεστή Dirac με ένα φθίνον δυναμικό (Ν. Χατζηζήσης)	Hamiltonian construction of hybrid fluid-kinetic models and conservative algorithms for plasma simulation (Δ. Καλτσάς)	Παρουσιάσεις Αφισών : Στατιστική τοπολογικών ατελειών σε υλικά βάσει του μοντέλου Kibble Zureck, Επιδημιολογική Προσέγγιση του COVID-19 (Β. Βαχτσεβάνος), Αξιολόγηση αλγορίθμων ανίχνευσης κοινοτήτων σε κατευθυνόμενα γραφήματα με μεθόδους από τη θεωρία πληροφωρίας (Σ. Καραβαρσάμης), Μη γραμμική δυναμική απόκριση ηλεκτροχημικών ταλαντωτών τύπου N-NDR σε χημική διαταραχή (Δ. Καρατζάς), A mapping between Ising model and Gaussian Rough Surfaces Simulation with Machine Learning (Σ. Κόρσακ), Ανθεκτικότητα δικτύων επικοινωνίας και πως αυτή επηρεάζεται από την δικτυακή τοπολογία (Ε. Σαραντοπούλου), Μελέτη της δομής σεισμικών δικτύων συσχέτισης από πολυμεταβλητές χρονοσειρές (Δ. Χορόζογλου), Ποσοτική Ανάλυση Διαγραμμάτων Επανάληψης των Ταλαντώσεων Ρεύματος ενός Ηλεκτροχημικού Ταλαντωτή (Χ. Γκιλή) Ο Ανθρώπινος Οργανισμός ως Δυναμικό Σύστημα (Α. Μεγρέμη) ,
17.45-18.00	Periodically Driven Nonlinear Reid Oscillators (Κ. Καλούδης)	Applications in Dynamical Systems: From oceanography to chemical reaction dynamics (Μ. Αγάογλου)	Isochrons, Phase Response and Synchronization Dynamics of Optically Injected Lasers (Γ. Χειμώνα)	
18.00-18.15	Διάλειμμα	Διάλειμμα	Διάλειμμα	
18.15-20.00	Στρογγυλό Τραπέζι 1: Δυναμικά Συστήματα, Ολοκληρωσιμότητα, Χάος και Ελκυστές (Τ. Μπούντης, Σ. Αναστασίου, Χ. Σκόκος, Χ. Αντωνόπουλος)	Στρογγυλό Τραπέζι 2: Πώς μπορούμε να μάθουμε για ένα δυναμικό σύστημα από τα δεδομένα; (Δ. Κουγιουμτζής, Θ. Καρακασίδης, Β. Δρακόπουλος)	Ειδική Συνεδρία: Complexity and Machine Learning (Introduction to Machine Learning, G. Tsironis, Physics-Informed Machine Learning, G. Karniadakis, Skyrmionics for Neuromorphic Computing, C. Moutafis, Machine Learning in Photonics, D. Psaltis)	Στρογγυλό Τραπέζι 3: Πολυπλοκότητα και Εκπαίδευση (Τ. Μπούντης, Δ. Βαβουγιός, Α. Γκιόλμας, Β. Δρακόπουλος, Τ. Μιχαηλίδης)

59^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο



15-17
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ
DIVANI CARAVEL
HOTEL
www.ped-congress.gr

Αθήνα, 17 Οκτωβρίου 2021

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ

59^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Με την παρούσα επιστολή βεβαιώνουμε ότι η εργασία με θέμα:

Ο ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΩΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

και συγγραφείς τους:

ΜΕΓΡΕΜΗ ΑΜΑΛΙΑ

παρουσιάστηκε ως **Αναρτημένη Ανακοίνωση**
με αριθμό ταξινόμησης εργασίας **ΑΑ016**,
στο πλαίσιο του **59^{ου} Πανελληνίου Παιδιατρικού Συνεδρίου**
που πραγματοποιήθηκε **υβριδικά**, στις **15-17 Οκτωβρίου 2021**.

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής του Συνεδρίου

Καθηγητής Ανδρέας Κωνσταντόπουλος
Πρόεδρος Ελληνικής Παιδιατρικής Εταιρείας
Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής Συνεδρίου

59^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο



15-17
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ
DIVANI CARAVEL
HOTEL
www.ped-congress.gr

Θεματική κατηγορία: Αναπτυξιακή – Κοινωνική Παιδιατρική – Εφηβική Ιατρική
ΑΑ016

Ο ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΩΣ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αμαλία Μεγρέμη^{1,2}

¹Ιατροκοινωνικό Κέντρο Ιλίου, 2^η Υ.Πε Πειραιώς & Αιγαίου

²Τμήμα Μηχανικών Σχεδίασης Προϊόντων & Συστημάτων, Πανεπιστήμιο Αιγαίου

Εισαγωγή: Η πολύπλοκη σύγχρονη νοσολογία αναδεικνύει την αναγκαιότητα της ολιστικής θεώρησης του ανθρώπινου οργανισμού.

Σκοπός: Η θεώρηση του ανθρώπινου οργανισμού υπό το πρίσμα της συστημικής σκέψης.

Υλικό-Μέθοδος: Βασικές έννοιες πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων (σύστημα, υποσύστημα, δίκτυα, πολυπλοκότητα, ανάδυση, αυτοαναφορά) στην ιατρική.

Αποτελέσματα: Ο άνθρωπος οργανισμός συνιστά δυναμικό δίκτυο, που με τη σειρά του, αποτελεί μέρος άλλων δικτύων (σύστημα-υποσυστήματα-υπερσύστημα): γονιδίωμα-μόρια-κύτταρα-ιστοί-όργανα-συστήματα-ολοκληρωμένος οργανισμός-αλληλεπίδραση με το περιβάλλον/οικοσύστημα (μέσω της διατροφής και όχι μόνο)/υγεία ζώων-κοινωνικά δίκτυα (One Health, Ιπποκράτης-«Περί αέρων, υδάτων και τόπων»).

Το μικροβίωμα συνιστά πολύπλοκο ανοιχτό σύστημα εντός πολύπλοκου ανοιχτού συστήματος. Η μείωση της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος σε πολλές νόσους, επιβεβαιώνει το «αξίωμα» της θεωρίας των πολύπλοκων δυναμικών συστημάτων πως η μείωση της ποικιλίας ενός συστήματος ισοδυναμεί με μείωση της προσαρμοστικότητας και ομοιόστασής του, άρα με νόσο.

Ο άνθρωπος, ως ανοιχτό σύστημα, γεννιέται με ορισμένη γενετική πληροφορία, η οποία εμπλουτίζεται με την περιβαλλοντική πληροφορία (επιγενετική). Ο τρόπος ζωής του ατόμου συνδιαμορφώνει την υγεία του, από την εμβρυϊκή έως τη γεροντική ηλικία. Περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στο άτομο, στην επόμενη γενεά (επίδραση στο έμβρυο) και στις περαιτέρω γενεές (ανάδυση - διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα). Η επιγενετική καθίσταται ο μηχανισμός αυτοαναφοράς του ανθρώπου, προς τον εαυτό του (ενήλικο, παιδικό, βρεφικό, νεογνικό, εμβρυϊκό, ακόμη και τον προγονικό εαυτό του) και η μελέτη της συμβάλει στην ολιστική θεώρηση της υγείας/νόσου.

Συμπεράσματα: Η θεώρηση του ανθρώπινου οργανισμού ως πολύπλοκου δυναμικού συστήματος και η μελέτη εννοιών όπως το μικροβίωμα και η επιγενετική υπό όρους συστημικότητας συμβάλουν στην ολιστική προσέγγιση της υγείας/ασθένειας, στην ιχνηλάτηση των αιτιών των νόσων και στη θέσπιση προληπτικών παρεμβάσεων.