

Dorota Mrożek-Budzyn^{1,2}, Agnieszka Kiełtyka¹, Renata Majewska¹, Małgorzata Augustyniak¹

OPINIE RODZICÓW NA TEMAT CZYNNIKÓW, KTÓRE MOGLY SPOWODOWAĆ ROZWÓJ AUTYZMU U ICH DZIECI

THE PARENTS OPINION ON THE RISK FACTORS OF AUTISM IN THEIR CHILDREN

¹ Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

² Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Myślenicach

STRESZCZENIE

Podczas badania kliniczno - kontrolnego mającego na celu ustalenie związków między wybranymi potencjalnymi czynnikami ryzyka a występowaniem autyzmu uzyskano od matek chorych dzieci informację na temat zaistniałych sytuacji zdrowotnych lub rodzinnych, które ich zdaniem mogły stanowić przyczynę choroby. Zbadano również zależności wymienionych kategorii przyczyn od dostępnej charakterystyki matek. Opinie matek odniesiono do aktualnego stanu wiedzy o czynnikach ryzyka rozwoju autyzmu u dzieci.

Słowa kluczowe: autyzm, czynniki ryzyka, opinie matek

ABSTRACT

The mothers' opinions about the reasons of their children autism have been collected during case-control study on risk factors of that disease. The relationship between different opinions and mothers' characteristics have been analyzed. The categories of autism reasons mentioned by mothers have been related to the current knowledge about the risk factors of disease.

Key words: autism, risk factors, mothers' opinions

WSTĘP

Badania nad przyczynami autyzmu wskazują na to, że czynnikami odgrywającymi przyczynową rolę w jego rozwoju są dziedziczność oraz pewne uwarunkowania występujące w okresie płodowym i noworodkowym. Etiologia autyzmu nie jest nadal znana, jednak badania przeprowadzone na bliźniętach oraz rodzinach, w których występują zachorowania, potwierdzają zasadniczą rolę czynników genetycznych warunkujących autyzm (1). Natomiast badania monozygotycznych bliźniąt wskazują, że mniej niż 70% bliźniaczych par jest zgodnych w odniesieniu do występowania u nich autyzmu, a około 90% wykazuje zgodność w przypadku szerszego spektrum zaburzeń rozwoju (2). Tak więc wyniki tych badań sugerują, że na rozwój autyzmu mają również pewien wpływ inne czynniki niezwiązane z dziedziczeniem (3). Potwierdzają to autorzy wielu badań, którzy wykazali związek między określonymi uwarunkowaniami prenatalnymi, perinatalnymi i neonatalnymi a zwiększonym ryzykiem występowania autyzmu (4). Jednak dopóki etiologia autyzmu nie będzie wyjaśniona, będą generowane coraz to nowe hipotezy dotyczące potencjalnych czynników ryzyka zachorowań. Część hipotez poddanych do tej pory weryfikacji została odrzucona,

część potwierdzona, a w odniesieniu do wielu z nich brak jest wystarczającej zgodności między wynikami badań opublikowanymi przez różnych autorów. Taka sytuacja powoduje stawianie kolejnych pytań o przyczyny autyzmu, nie tylko w środowiskach naukowych, ale również wśród rodziców chorych dzieci.

Celem pracy było zbadanie opinii rodziców dzieci chorych na autyzm na temat sytuacji zdrowotnych lub rodzinnych, które mogły spowodować chorobę ich dziecka oraz ustalenie zależności podawania wymienionych kategorii przyczyn od takich czynników jak wiek, wykształcenie i miejsce zamieszkania matek.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono badanie kliniczno - kontrolne, którego metodyka i wyniki zostały przedstawione we wcześniejszych publikacjach (5). Dane pochodzą z 2007 roku. Badaną populację stanowiło 96 matek dzieci chorych na autyzm. Dzieci stanowiły grupę przypadków.

W ustrukturyzowanym kwestionariuszu, wykorzystanym do zbierania danych na potrzeby badania kliniczno-kontrolnego, umieszczono dodatkowe pytania dla matek dzieci chorych na autyzm, które dotyczyły choroby dziecka. Jednym z nich było pytanie o zaistnia-

łe sytuacje zdrowotne lub rodzinne, które według matki mogły stanowić przyczynę rozwoju choroby u dziecka. Pytanie było otwarte, tak aby nie sugerować matkom jakichkolwiek odpowiedzi. Matki nie były informowane o tym, że badanie kliniczno-kontrolne dotyczy szczepień. Dane o stanie zaszczepienia dzieci były zbierane zupełnie niezależnie, bezpośrednio z kart uodpornienia. Informacja obejmowała całą historię szczepień dziecka, tak aby również wśród personelu medycznego, który udostępniał dokumentację medyczną nie budzić podejrzeń w odniesieniu do konkretnego rodzaju szczepionki. Odpowiedzi udzielone na pytanie otwarte (wykorzystane w bieżącej analizie) zostały podczas tworzenia bazy danych pogrupowane i zakodowane w postaci siedmiu kategorii przyczyn, które w opinii matek mogły wywołać autyzm u ich dziecka.

Analiza statystyczna. Do analizy różnic między badanymi grupami użyto w przypadku zmiennych skategoryzowanych testu dokładnego Fishera, a w przypadku zmiennych ciągłych - testu Kruskala-Wallisa. Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny Stata 8.0. Jako istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Większość matek dzieci z autyzmem (62,5%), biorących udział w badaniu, nie podała czynników, które w ich opinii byłyby odpowiedzialne za wystąpienie autyzmu u dziecka. Najczęściej wymienianą kategorią czynników był pobyt dziecka w szpitalu (12,5%) oraz czynniki rodzinne, takie jak śmierć bliskiej dziecku osoby czy rozłąka z matką (7,3%). Pozostałe podawane czynniki to choroba matki w czasie ciąży, nieprawidłowy przebieg porodu, urodzenie się młodszego rodzeństwa czy też choroby psychiczne w rodzinie. Szczepienia jako przyczynę choroby podało 3,1% matek (tab I).

Tabela I. Czynniki, które według opinii matek mogły stanowić przyczynę autyzmu

Table I. The mothers opinions on the risk factors of children autism

Podawana przyczyna autyzmu	N	%
pobyt w szpitalu	12	12,5
czynniki rodzinne	7	7,3
choroba psychiczna w rodzinie	4	4,2
urodzenie się kolejnego dziecka	4	4,2
nieprawidłowy poród	4	4,2
szczepienia	3	3,1
choroba matki w czasie ciąży	2	2,1
matki nie były w stanie podać przyczyny	60	62,5

Analiza uwzględniająca wiek matek podczas przeprowadzania wywiadu nie wykazała istotnych różnic w odpowiedziach (aczkolwiek wszystkie matki, które

były skłonne obwiniać szczepienia miały ponad 35 lat). Nie stwierdzono także istotnych różnic związanych z wykształceniem matki czy też zamożnością rodziny (próg podatkowy). Stwierdzono natomiast pewną prawidłowość związaną z miejscem zamieszkania matek. Matki mieszkające w Krakowie oraz w mniejszych miejscowościach istotnie rzadziej (odpowiednio 46 % i 56%) niż kobiety z miast powiatowych (88%) podawały, że nie widzą czynników, które mogłyby spowodować wystąpienie autyzmu u dziecka ($p=0,020$). Odpowiedzi matek w zależności od miejsca zamieszkania przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Wymieniane czynniki, które mogły stanowić przyczynę autyzmu w zależności od miejsca zamieszkania matek

Table II. The mothers opinions on the risk factors of children autism related to place of living

	Kraków		miasta powiatowe		mniejsze miasta, wsie	
	N	%	N	%	N	%
Podawana przyczyna autyzmu						
pobyt w szpitalu	6	21,4	1	6,2	5	12,4
czynniki rodzinne	2	7,1	0	-	4	9,8
choroba psychiczna w rodzinie	1	3,6	0	-	1	2,4
urodzenie się kolejnego dziecka	0	-	1	6,2	3	7,3
nieprawidłowy poród	3	10,7	0	-	1	2,4
szczepienia	2	7,1	0	-	1	2,4
choroba matki w czasie ciąży	1	3,6	0	-	3	7,3
matki nie były w stanie podać przyczyny	13	46,3	14	87,6	23	56,1

Analiza dotycząca podawania szczepień jako przyczyny autyzmu nie dała żadnych istotnych zależności, głównie z powodu małej liczby matek podających tę przyczynę.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Pierwotnym celem, który przyświecał zadaniu pytania o przyczyny autyzmu była chęć sprawdzenia wpływu ruchów antyszczepionkowych na kształtowane się opinii na ten temat. Jednak gdy po zebraniu danych okazało się, iż udzielone odpowiedzi grupują się w kilka odrębnych kategorii przyczyn, które w większości poddano weryfikacji w badaniach epidemiologicznych nad czynnikami ryzyka autyzmu, postanowiono wykorzystać je do szerszej analizy.

Ponad 60% matek odpowiadając, iż nie wie, co mogło być przyczyną lub że nie miały miejsca żadne sytuacje, które byłyby powodem choroby u dziecka, potwierdza pośrednio udział (niemożliwych do zaobserwowania) czynników genetycznych w etiologii autyzmu. Dominację tego rodzaju czynników w etiologii tej choroby potwierdza wiele badań epidemiologicznych

(6). Brak podanej przez matki przyczyny może również odzwierciedlać pewną przestrzeń na oddziaływanie środowiskowych czynników, które znajdują w badaniach epidemiologicznych potwierdzenie jako czynniki ryzyka. Ich wpływ prawdopodobnie nie jest uświadamiany lub rodzice nie chcą się do pewnych zachowań przyznawać. Takim czynnikiem jest nie tylko czynne palenie papierosów przez matkę, ale również bierne narażenie na dym tytoniowy w czasie ciąży. Zostało to potwierdzone na podstawie kilku badań. Również wyniki analizy własnej dotyczącej powyższych zależności (praca zgłoszona do publikacji) stanowią poparcie dla wyższego ryzyka rozwoju autyzmu u dzieci, których matki były narażone na czynne lub bierne palenie podczas ciąży. Wiele innych czynników środowiskowych, zwłaszcza tych, które mogą inicjować nowe mutacje genowe, jest przedmiotem analiz odnoszących się do etiologii autyzmu, jednak nie będą tutaj omawiane ze względu na całkowite ich pominięcie w opiniach matek na temat przyczyn autyzmu (7).

Najczęściej wymienianą przez matki przyczyną rozwoju autyzmu była choroba dziecka wymagająca hospitalizacji. Nie wymieniano jako czynnika, który może doprowadzić do rozwoju autyzmu choroby, która nie była związana z pobytem w szpitalu. Hospitalizacje miały miejsce w późnym okresie niemowlęcym lub dopiero w drugim roku życia. Brak jest badań, które uwzględniałyby tak późno występujące uwarunkowania zdrowotne jako czynniki ryzyka autyzmu. Hipotezy badawcze koncentrują się przede wszystkim na oddziaływaniu potencjalnych czynników ryzyka w życiu płodowym oraz okresie noworodkowym, nie uwzględniając raczej późniejszych etapów rozwoju (8, 9). Sytuacje zdrowotne wymagające hospitalizacji, zaistniałe w późniejszym okresie życia dziecka, stanowiły prawdopodobnie mechanizm spustowy, który spowodował ujawnienie się lub nasilił już istniejące objawy, które wcześniej nie były utożsamiane z autyzmem.

Podobnie należałoby interpretować kolejną kategorię odpowiedzi tzn. czynniki rodzinne. W jej zakres zostały włączone takie przyczyny jak: śmierć bliskiej osoby, rozłąka dziecka z matką, złe traktowanie dziecka przez członków rodziny. Brak jest badań nad tego rodzaju problematyką w związku z autyzmem. Raczej były to sytuacje, których znaczenie można interpretować podobnie do wymienionych powyżej hospitalizacji. Być może była to tylko pewna zbieżność czasowa wystąpienia traumatycznych dla dziecka wydarzeń rodzinnych z zauważeniem objawów choroby. Pewne uwarunkowania rodzinne jako potencjalne czynniki ryzyka autyzmu zostały poddane weryfikacji w badaniach epidemiologicznych. W kilku badaniach potwierdzono, iż późniejszy wiek posiadania potomstwa zwiększa ryzyko wystąpienia autyzmu u dziecka. Podobne zależności ustalono w niektórych badaniach w odniesieniu

do niższego poziomu wykształcenia rodziców (10, 11). Na podstawie przeprowadzonej analizy własnej można poprzeć wnioski innych autorów dotyczący starszego wieku ojca, chociaż jedynie na podstawie analizy jedno-czynnikowej. Nie potwierdzono jednak w naszym badaniu, aby był to niezależny czynnik ryzyka (na podstawie analizy wieloczynnikowej). Również w badaniach własnych wykształcenie rodziców nie potwierdziło się jako istotny czynnik dla rozwoju autyzmu.

Urodzenie się kolejnego dziecka, komplikacje porodowe oraz występowanie chorób psychicznych w rodzinie stanowiły trzy kategorie odpowiedzi, które matki wymieniały z taką samą częstością. Nieprawidłowości w okresie okołoporodowym są częstym obszarem zainteresowania badań nad czynnikami ryzyka autyzmu. Wiele z nich, prowadząc do niedotlenienia płodu, zostało potwierdzonych jako czynniki ryzyka w wielu badaniach (12). Wyniki badań dotyczące tej problematyki nie są wystarczająco spójne. W badaniu własnym nie potwierdziły się zależności, które zostały ustalone przez autorów innych badań. Na przykład cesarskie cięcie, które na podstawie wielu badań zostało potwierdzone jako czynnik ryzyka autyzmu, w innych (również w badaniu własnym) okazało się czynnikiem bez znaczenia. Jest to jednak zrozumiałe biorąc pod uwagę fakt, iż wskaźnik wykonywanych w Polsce cięć cesarskich znacznie przewyższa ten sugerowany przez WHO, wynikający z oceny wskazań medycznych w tym zakresie. Regionalne różnice jakości medycznej opieki okołoporodowej są prawdopodobnie przyczyną braku zewnętrznej spójności wyników badań dotyczących związku nieprawidłowego przebiegu porodu z rozwojem autyzmu (4).

Kolejność dziecka w rodzinie jako potencjalny czynnik ryzyka autyzmu była uwzględniona w wielu badaniach epidemiologicznych. Wyniki części badań sugerują, iż pierwsze i ostatnie dziecko w rodzinie, jednak urodzone dopiero jako czwarte lub kolejne, jest bardziej narażone na zachorowanie w porównaniu z pozostałymi dziećmi. Trudno na razie znaleźć przekonujące wytłumaczenie dla występowania takiej zależności, zwłaszcza że nie ma w tym zakresie wystarczającej spójności wnioskowania (4, 13). Również na podstawie własnej analizy nie potwierdzono, aby kolejność dziecka w rodzinie odgrywała istotną rolę jako czynnik ryzyka autyzmu. Opinie rodziców w tym zakresie mogły wynikać z podobnego mechanizmu, jaki przypisuje się np. hospitalizacji. Wyraźne narastanie objawów choroby mogło nastąpić w wyniku silnego stresu, jakim było dla dziecka poczucie odrzucenia, w związku z pojawieniem się rodzeństwa.

Wymieniane choroby w rodzinie stanowiły zaburzenia psychiczne (nie było mowy o autyzmie), m.in. była podana jako przyczyna schizofrenia u ojca dziecka. W badaniach epidemiologicznych zostało potwierdzone

wyższe ryzyko wystąpienia autyzmu u dzieci, których jedno z rodziców chorowało na tę chorobę. Nie potwierdzono aby inne choroby psychiczne występujące w rodzinie podwyższały to ryzyko (14).

Szczepienia jako przyczyna choroby dziecka była wymieniana tylko przez 3% matek. W licznych badaniach (również w badaniu własnym) potwierdzono brak związku szczepień (MMR oraz innych szczepionek zawierających tiomersal) z występowaniem autyzmu (15, 16, 17). Biorąc pod uwagę fakt, iż zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych wiele szczepień (również MMR) przypada w okresie typowym do pojawiania się objawów autyzmu, łatwo mylić związek czasowy wystąpienia lub nasilenia się objawów ze związkiem przyczynowo-skutkowym odnoszącym się do szczepień, którego w badaniach nie potwierdzono. Niewielki odsetek odpowiedzi wskazujący na szczepienia jako przyczynę autyzmu można ocenić, iż wpływ ruchów antyszczepionkowych w okresie, gdy były zbierane opinie (2007 rok) był niewielki. Należałoby ponownie ocenić sytuację, na ile opinie matek uległy zmianie, ponieważ nasilenie aktywności ruchów antyszczepionkowych w Polsce nastąpiło z pewnym opóźnieniem w porównaniu do Europy Zachodniej i miało miejsce już po 2007 roku. Brak istotnego wpływu ruchów antyszczepionkowych w tym okresie ma również odzwierciedlenie w wysokich wskaźnikach zaszczepienia populacji dziecięcej w Polsce, mimo znaczących problemów z realizacją szczepień w innych regionach Europy.

Ostatnią kategorią wymienianą jako potencjalna przyczyna autyzmu u dziecka była choroba matki w czasie ciąży. Tego rodzaju czynniki ryzyka autyzmu zostały potwierdzone na podstawie wielu badań epidemiologicznych (18, 19, 20). W badaniu własnym wykazano, iż choroby infekcyjne, a zwłaszcza zażywanie antybiotyków w czasie ciąży, stanowią niezależny czynnik ryzyka autyzmu.

PODSUMOWANIE

Większość matek uczestniczących w badaniu nie wyraziła opinii na temat przyczyny autyzmu u swojego dziecka. Różne opinie na temat przyczyn choroby lub ich brak nie wykazywały istotnych zależności od takich czynników jak wiek, wykształcenie i miejsce zamieszkania matek. Większość wymienianych sytuacji zdrowotnych i rodzinnych, które miały miejsce w późniejszym okresie rozwoju dziecka, jest według aktualnej wiedzy uważane jako czynniki, które wywołując u dziecka silny stres powodują ekspresję objawów chorobowych, ale nie stanowią przyczyny choroby. W odniesieniu do niektórych wymienianych czynników stan wiedzy nie jest na razie jednoznaczny, natomiast w przypadku szczepień potwierdzono brak związku

przyczynowo-skutkowego z występowaniem autyzmu. Niektóre z podanych kategorii przyczyn, takie jak nieprawidłowy poród oraz choroba matki podczas ciąży, zostały potwierdzone w wielu badaniach jako czynniki ryzyka autyzmu. Wysoki odsetek braku opinii na temat przyczyn autyzmu może pośrednio odzwierciedlać (udowodniony na podstawie licznych badań) dominujący udział czynników genetycznych w etiologii autyzmu.

PIŚMIENNICTWO

1. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA* 2003; 289(1): 87-89.
2. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 63-77.
3. Gupta AR, State MW. Recent advances in the genetics of autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61(4): 429-437.
4. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, et al. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009; 123(5): 1293-1300.
5. Mrozek-Budzyn D, Kiełtyka A, Majewska R. Lack of association between measles-mumps-rubella vaccination and autism in children: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(5): 397-400.
6. Lauritsen M, Ewald H. The genetics of autism. *Acta Psych Scand*. 2001; 103(6): 411-427.
7. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316(5823): 445-449.
8. Ploeger A, Raijmakers ME, van der Maas HL, et al. The association between autism and errors in early embryogenesis: what is the causal mechanism? *Biol Psychiatry* 2010; 67(7): 602-607.
9. Rice D, Barone S Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(3): 511-533.
10. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res* 2010; 3(1): 30-39.
11. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(9): 1026-1032.
12. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(6): 618-627.
13. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psych Scand*. 2006; 114(4): 257-264.
14. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005; 161(10): 916-925.
15. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, et al. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 2003; 290(13): 1763-6.

16. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003; 112(5):1039-48.
17. Peltola H, Patja A, Leinikki P, et al. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351:1327-8.
18. Meyer U, Yee BK, Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* 2007; 13(3): 241-256.
19. Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, et al. Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* 2005;11(1): 1-10.
20. Ponzio NM, Servatius R, Beck K, et al. Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioral patterns of the offspring. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 118-128.

Otrzymano: 5.01.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 20.01.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr Dorota Mrozek-Budzyn

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM

ul. Kopernika 7a, 31-034 Kraków

tel. 48 12 423 10 03

e-mail: dorota.mrozek-budzyn@uj.edu.pl