



قوائم المحتويات متاحة على ASJP المنصة الجزائرية للمجلات العلمية
الأكاديمية للدراسات الاجتماعية والإنسانية
الصفحة الرئيسية للمجلة: www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/552



مستجدات علمية حول السببية الايتولوجية لاضطرابات طيف التوحد فرضيات جينية، نوروبولوجية وبيئية

Scientific developments on the etiological causality of autism spectrum disorders: Genetic, neurobiological and environmental hypotheses

حافري زهية غنية^{1*}

¹ جامعة محمد لمين دباغين سطيف 2، مخبر علم النفس الاكلينيكي، الجزائر.

Key words:

- Autism spectrum disorders
- Genetics modifiers
- Neurobiology
- Gene-environment interaction
- Pregnancy complications
- Female protective effect.

Abstract

The article aims to present the most important scientific developments that sought to explain the incidence of autism spectrum disorders by presenting a group of recent studies that put forward some causal hypotheses regarding the incidence of it. We will try, based on the descriptive inductive approach, to highlight the findings of these studies on the role of genes, head enlargement and the neurological aspect, the contribution of environmental factors and pregnancy complications in developing autism spectrum disorders. In addition to extrapolating some assumptions about what makes males more likely to be autistic compared to females.

The results of recent research have reached the discovery of 800 genes responsible for autism, and molecular analyzes have determined that the average genetic causes of autism is estimated at more than 80%, while the rest of the factors are estimated at about 20%. The neurophysiological examination also revealed imbalances in the biochemical nature of the brain, neural circuits, and connections between synapses in autistic people. Through research into genomes and genetic variants, many explanations have been provided about the protective effect in females.

Also, recent research in the field has proven that autism is a developmental neurological disorder and not a psychological disorder as was previously thought.

ملخص

معلومات المقال

تاريخ المقال:

الإرسال: 2020/06/15

المراجعة: 2020/09/25

القبول: 2020/10/03

الكلمات المفتاحية:

- اضطرابات طيف التوحد

- المعدلات الجينية

- النوروبولوجيا

- تفاعل الجينات مع البيئة

- مضاعفات الحمل

- التأثير الوقائي للإناث.

يهدف المقال لطرح أهم المستجدات العلمية التي سعت لتفسير الإصابة باضطرابات طيف التوحد بعرض مجموعة من الدراسات الحديثة التي طرحت بعض الفرضيات كسببية في الإصابة به. وسنحاول بالاعتماد على المنهج الوصفي الاستقرائي إبراز ما توصلت إليه هذه الدراسات حول دور الجينات، تضخم الرأس والجانب النوروبولوجي، مساهمة العوامل البيئية ومضاعفات الحمل في الإصابة باضطرابات طيف التوحد. بالإضافة لاستقراء بعض الافتراضات حول ما يجعل الذكور أكثر عرضة للتوحد مقارنة بالإناث.

وقد توصلت نتائج الأبحاث والدراسات الحديثة لاكتشاف 800 من الجينات المسؤولة عن التوحد، واجزمت التحليلات الجزيئية أن متوسط المسببات الجينية في اضطراب التوحد يقدر بأكثر من 80%، أما باقي العوامل فتقدر بحوالي 20%. كما كشف الفحص الفسيولوجي العصبي عن الخلل في الطبيعة البيوكيميائية للدماغ، السيالات العصبية، والوصلات بين المشابك العصبية لدى التوحدين. ومن خلال البحث في الجينوم والمتغيرات الجينية قدمت العديد من التفسيرات حول التأثير الوقائي لدى الإناث.

كما أثبتت حداثة البحوث في المجال أن التوحد اضطرابا عصبيا نمائيا وليس نفسيا كما كان يُعتقد سابقا.

1- مقدمة

تم إنشاء أول النماذج الحيوانية الحاملة لطفرات مرتبطة باضطراب التوحد.

وحسب آخر تصنيف للجمعية الأمريكية للطب النفسي (APA) في الدليل الإحصائي الخامس "DSM-5"، فإن التوحد هو اضطراب عصبي نمائي يتحدد بمعايير: التواصل والتفاعل الاجتماعي والنمطية بالإضافة إلى الحساسية للألم، وجاء تحت مسمى اضطرابات طيف التوحد بما يشمل من مجموعة من الاضطرابات المرافقة⁽¹⁾.

ويعتبر طيف التوحد من الاضطرابات التي مازالت مبهمّة وتنطوي على العديد من الغموض من حيث التحديد الدقيق للعوامل المسببة له، راجع لتشابه أعراضه مع اضطرابات أخرى، وتباين أعراضه من شخص لآخر، لذا تحدث عن اضطرابات طيف التوحد وليس اضطراب طيف التوحد

و في 2019-2020 تضاعفت الدراسات، وظهرت العديد من المستجدات العلمية التي حاولت فهم السببية وراء ظهور طيف التوحد، لفهم الغز الذي يلف اضطرابات طيف التوحد.

فما هي هذه المستجدات حسب ما طرحته الفرضيات الجينية، النوروبولوجية والبيئية ؟ وما السبب الذي يجعل الذكور أكثر عرضة لخطر الإصابة بمرض التوحد مقارنة بالإناث ؟

2- أهداف البحث وأهميته

نهدف من خلال هذا المقال طرح أهم المستجدات العلمية التي سعت لتفسير الإصابة باضطرابات طيف التوحد. وإبراز ما توصلت إليه الدراسات العلمية الحديثة حول دور الجينات، تضخم الرأس والجانب النوروبولوجي والعوامل البيئية ومضاعفات الحمل في الإصابة باضطرابات طيف التوحد. مع طرح بعض الافتراضات حول ما يجعل الذكور أكثر عرضة للتوحد مقارنة بالإناث.

أما أهمية هذا البحث فتتمثل في النتائج التي توصلت إليها الدراسات الحديثة في المجال والتي سعت لفهم السببية وراء ظهور اضطرابات طيف التوحد، ففهم آلياتها، قد يسمح بالتنبؤ ومنه الوقاية لأجل التقليل من مخاطر الإصابة بها. كما يسمح ذلك بالتدخل لتطوير علاجات مستهدفة وطرح حلول جذرية، كما قد تفضي نتائجها إلى التخفيف من معاناة المرضى وأسره.

ومنه وجب التعمق في فهم ، وما توصلت إليه الدراسات العلمية الموضوعية لمحاولة فهم الغز الذي يلف اضطرابات طيف التوحد.

3- تعريف اضطرابات طيف التوحد

يمثل اضطرابات طيف التوحد Autism spectrum disorder (ASD) مشكلة الصحة العامة، يصاب به 1 إلى 2% من سكان العالم⁽²⁾. ولأسباب غير محددة بدقة لحد الآن، يتم تشخيص التوحد عند الذكور بأربع مرات أكثر من البنات. كما أن

تعد الطفولة المرحلة النمائية الأكثر عرضة لظهور الاضطرابات، ومنها ما تزال مبهمّة وغامضة إلى يومنا الحاضر، كاضطراب التوحد مثلاً والذي يعد من أكثر الاضطرابات النمائية صعوبة بالنسبة للطفل نفسه، ووالديه، والمحيطين به سواء داخل الأسرة أو خارجها. وتعود كلمة "التوحد" إلى أصل إغريقي "أوتوس" Autos وتعني الذات، ومنه مصطلح الذاتوية كما نجده في بعض الترجمات العربية.

مرّ مصطلح "التوحد" بعدة محطات، رسم خلالها تطور المفهوم؛ من حيث التسمية، السببية أو من حيث تناول والتكفل العلاجي. كان ظهور المصطلح أول مرة من قبل إجن بلولر Eugen Bleuler سنة 1911 في أطروحة الطب النفسي وارتبط بالفصام. وفي 1943 قام مختص طب الأطفال العقلي الأمريكي ليو كانر Leo Kanner بإرساء مبادئ التوحد وقام بطرح الجدول العيادي وضع فيه المعايير الأساسية للتوحد في مرحلة الطفولة المبكرة. استعمل بعدها مختص طب الأطفال العقلي النمساوي هانز أسبرغر Hans Asperger في 1944 مصطلح "التوحد" لوصف مرضى يعانون من ضعف في التفاعل الاجتماعي ولكن دون ضعف اللغة والوظائف المعرفية. وأفترض المحلل النفسي الأمريكي برونو بيتيلهايم Bruno Bettelheim (1950-1960) أن سلوك بعض الأمهات "الجامدات" هو أصل مرض التوحد لأطفالهن. ثم اتجه معظم الباحثين بين 1960-1970 للقول بأن التوحد عبارة عن ذهان ومرض عقلي مكتسب يجب معالجته عن طريق التحليل النفسي.

تفطن الباحثون بعدها لاستخدام التصوير الدماغى بين 1970-1980 وافترضوا أن التوحد مرتبط باضطرابات الإدراك الحسى المبكر.

وفي عام 1981 قدمت خبيرة التوحد لورنا وينغ Wing Lorna ورقة بحثية حول مجموعة الأفراد تم تشخيصهم على محكات تشخيص اسبرجر وأطلق عليهم مصطلح "متلازمة اسبرجر" ما ساعد على إبراز أعمال اسبرجر. وفي نفس العام، تم تصنيف التوحد باعتباره "إعاقة صحية" من قبل الجمعية الوطنية لأطفال التوحد (Nas)

توالت بعدها الدراسات لتعميق البحث حول التوحد؛ فأقيمت العديد من الدراسات على التوائم للكشف عن مساهمة الجينات، أكدت نتائجها عن المساهمة الأساسية للطفرات الوراثية، كما وجه البحث نحو السببية النوروبولوجية ومساهمة الجهاز العصبي في اضطرابات طيف التوحد.

وقام فريق توماس بورجيرون Thomas Bourgeron بمعهد باستور بالتعاون مع أطباء عقليين بتحديد الطفرات الجينية الخاصة عند أطفال مصابين بالتوحد لأول مرة في 2003، ليتم بعدها اكتشاف طفرات أخرى. وفي 2008

الأطفال أو البالغين المصابين باضطراب طيف التوحد عن بعضهم البعض. لهذا السبب نتحدث عن اضطرابات طيف التوحد وليس "اضطراب طيف التوحد".

فكل شخص مصاب بالتوحد، طفلاً كان أو بالغاً؛ هو حالة فريدة من نوعها. وعليه؛ فإنه يوجد الكثير من أنواع التوحد وليس توحدًا واحد فقط. فبالإضافة إلى تنوع شدة الأعراض الرئيسية للتوحد، هناك بعض الاضطرابات المرتبطة بها: كفرط النشاط مع نقص الانتباه، الاضطرابات الحسية؛ الرهاب الاجتماعي بالخصوص، الاضطراب ثنائي القطب أو الهوس الإكتيبي، كما قد يصل لدى البعض منهم إلى الفصام الذي يظهر في مرحلة البلوغ. إضافة إلى ذلك، فقد يعاني التوحيديون في بعض الأحيان من صعوبات معرفية كالعجز الفكري أو ما يسمى بالاضطراب غير المنتظم؛ إذ يكون لديهم مشاكل في التخطيط لمهامهم. وقد يمتلك البعض من التوحيدين مهارات معرفية استثنائية؛ كأن تكون لديهم ذاكرة استثنائية؛ ويكونون قادرين على التمييز وإدراك أصغر تفاصيل مشهد ما. كما أن العديد من الأطفال المصابين بالتوحد لا يطورون اللغة المنطوقة بشكل صحيح، في حين أن الأطفال المصابين بتناذر أسبرغر يكتسبون مفردات معقدة في وقت مبكر مقارنة بمعظم الأطفال الصغار الآخرين. وفي كثير من الأحيان يعاني بعض المصابين بالتوحد من الصرع أو مشاكل الجهاز الهضمي أو الإمساك أو اضطرابات النوم. ومن المهم كما تشير إليه Dupuy Maury تشخيص التوحد مبكرًا لتجاوز بعض الإعاقات⁽⁹⁾.

4- نحو تشخيص مبكر لأعراض التوحد

يسمح وجود الاضطرابات المرتبطة بالتوحد في خلق نوع من الإعاقة لدى التوحيدي، وهو ما يتولد عنه الكثير من صعوبات التكيف، في حين يسمح معرفة وتشخيص هذه الاضطرابات المرتبطة به بتحسين جودة حياته وجودة حياة من حوله. وقد أظهرت العديد من الدراسات العلمية أن الرعاية المناسبة وخاصة المبكرة للأطفال، غالبًا ما تتيح لهم الاندماج بشكل أفضل في المجتمع⁽¹⁰⁾.

وفي 2018، تم تحديث التوصيات المتعلقة بفحص وتشخيص اضطرابات التوحد، وتم التأكيد فيها على ضرورة التصرف عند ملاحظة أي علامة من طرف المحيطين بالطفل في الأسرة أو خارجها. إذ يمكن تمييز إشارات التنبيه هذه حسب ما طرحته السلطة العليا للصحة خاصة في ظل إمكانية وجود تخلف عقلي لدى الطفل، مع ضرورة تأويل هذه الإشارات في إطار المستوى العام لنمو وتطور الطفل، والتي لا تأخذ معنى إلا في إطارها الاجتماعي والتفاعلي⁽¹¹⁾.

وللإشارة، تظهر أعراض التوحد في المتوسط نحو الشهر 15 من عمر الطفل، ويكون مؤكدًا تقريبًا نحو 2-3 سنوات. في حين أن هناك أعراض تظهر متأخرة بين 24-36 شهر، أين يحدث جمود لتطور الطفل، كما قد يحدث فقدان للمهارات المكتسبة

احتمال إنجاب طفل مصاب بالتوحد هو أيضًا أعلى من 20 إلى 30 مرة لعائلات كانت قد أنجبت طفلًا مصابًا بالتوحد سابقًا⁽³⁾. كما يعتبر خطأ اعتقاد التوحد اضطرابًا نفسيًا، في حين هو مرض نمائي عصبي. ومن الخطأ أيضًا تصنيفه لفئة الأطفال فقط كما جاء في دليل CIM-10⁽⁴⁾. فهذا الاضطراب النمائي يظهر منذ الطفولة المبكرة، كما قد يظهر لدى البعض طيف من المظاهر المختلفة، ما أدى لتسميته بـ: "اضطرابات طيف التوحد" ويتطور مدى الحياة حسب مسار النمو الذي يختلف من فرد إلى آخر. وإن كان ظهوره في الطفولة، إلا أنه يستمر مدى الحياة ولا يتوقف عند سن 18 سنة منا كان يعتقد سابقًا⁽⁵⁾.

يعكس مفهوم طيف التوحد عدم التجانس السريري لاضطراب التوحد والتباين في شدة الأعراض بين المصابين. وكانت الطبيعة العقلية Wing منذ الثمانينيات قد نبهت وانسلخت عن مفهوم التوحد الذي اعتبر حينها ككيان ثنائي (وجود الاضطراب/غيابه)، وأكدت على أن التوحد يتوافق أكثر مع مجموعة من الأعراض تتموقع شدتها على سلسلة متصلة. فإذا أخذنا العجز في التواصل الاجتماعي مثالًا، فيمكن أن تختلف الاضطرابات من صعوبة في تأويل سلوكيات التواصل غير اللفظي إلى انسحاب اجتماعي كبير. أطلقت Wing على غرار ذلك مصطلح طيف التوحد، وهو ما أحدث ثورة في التفكير في التوحد وعدد المصابين به والاحصائيات المرتبطة به، وافترضت أن التوحد كان شائعًا، إلا أن تضيق التشخيص هو ما جعلنا نعتقد بأنه أكثر انتشارًا في وقتنا الحالي⁽⁶⁾.

في معايير التشخيص بالدليل الخامس DSM5 (F84.0)، تم الاستناد لمعيارين اثنين في عملية التشخيص والمتمثلة في القصور في التواصل الاجتماعي من جهة، السلوكيات التكرارية، النمطية المرتبطة بالأنشطة والاهتمامات المحدودة من جهة أخرى. مع الإشارة إلى أنه لا يوجد أي تناول علاجي للأشكال الأكثر خطورة. وهو اضطراب يتطور أثناء الطفولة، ويتم تشخيصه قبل سن الثالثة من العمر⁽⁷⁾.

وصحيح أن طيف التوحد يمس الأطفال، غير أنها تميل إلى الاستمرار في فترة المراهقة وسن البلوغ⁽⁸⁾.

سابقًا، كنا نتحدث عن "اضطرابات النمو الشاملة" «Pervasive Developmental Disorderst»، وهو ما تمت الإشارة إليه في DSM-IV، إذ كان يتضمن الاضطرابات التالية: اضطراب التوحد أو التوحد عالي المستوى، متلازمة أسبرغر، واضطرابات النمو غير المحددة، متلازمة ريت Rett، واضطراب التفكك في مرحلة الطفولة. ومع إصدار DSM-5 لم تعد متلازمة ريت واضطراب التفكك في مرحلة الطفولة تدرجان في فئة اضطراب طيف التوحد، وتم تجميع اضطراب التوحد ومتلازمة أسبرغر تحت مصطلح "اضطراب طيف التوحد" (ASD). يوجد حاليًا تسمية واحدة فقط لهذه الاضطرابات، على الرغم من أنه يمكن تمييز الأشخاص من

الطفل لا يتفاعل معهم كما هو متوقع عادة مقارنة بالأطفال العاديين. يشعر الآباء بالارتباك من عدم تعرف الطفل لهما، مع شعور بالحرج وعدم الارتياح في التفاعل، فيتشكل نوع من الحصر لديهما. يجب أن تفهم هذه الشكوى وتستشير انتباه المختص وتقوده للبحث النشط والمعمق لهذه الاشارات.

قام (Delorme, Amsellem, Bourgeron, 2019)⁽¹³⁾ أيضا بتقسيم المراحل التي يجب ان تثير شكوكا حول التوحد بأكثر شمولية وتتمثل هذه الاشارات اثناء نمو الطفل في:

■ **مهما كان عمر الطفل:** يعتبر قلق الآباء بشأن نمو أطفالهم، لاسيما من حيث كيفية تواصل طفلهم الاجتماعي وتطوره اللغوي كإشارة تنبيه، حيث يظهر تراجع اللغة أو مهارات التعامل مع الآخر دون وجود خلل أثناء الفحص العصبي.

■ **عند الطفل الصغير:** غياب الثرثرة وصعوبة في لفت نظره أو جلب انتباهه، لا يهتم بمشاركة اهتماماته مع من حوله، صعوبة في تصويب أصبعه نحو شيء يهمله لجلب انتباه الآخر أو القيام بحركات أو إيماءات اجتماعية لأجل التواصل في عمر 12 شهراً (كحركة القاء التحية أو تلويح باليد للوداع مثلاً)، غياب الكلمات في 18 شهراً وما بعدها، غياب اقتران الكلمات في 24 شهراً وما بعدها، اضطراب في التنبيه والحذر، اضطرابات النوم أو الأكل، اضطرابات التطور الحركي، غياب ابتسامة مشتركة مع الآخر أو التحديق أو رد فعل عند مناداته باسمه في 18 شهراً من عمره.

■ **ما بعد 18 شهر حتى سن المراهقة:** صعوبات في إنشاء علاقات ود وصداقة، صعوبات في بدء محادثة أو متابعتها أو المشاركة فيها، صعوبات في اتخاذ مبادرات اجتماعية كالخروج مع الأصدقاء، صعوبات في الفهم أو تفسير النوايا والتعبيرات اللغوية، سلوكيات نمطية متكررة، وتكون اهتماماتهم ضيقة.

5. المظاهر الاعتيادية لاضطراب التوحد

وفقاً لمعايير التشخيص، فإن المظاهر الرئيسية لاضطرابات طيف التوحد كما فصلت فيها (Lussier, 2018)⁽¹⁴⁾ هي كالتالي:

◀ تشوهات في التبادل الانفعالي

- لا يستدير الطفل عندما يوجه له والديه الكلام،
- لا يتم اكتساب تناوب الأدوار في المحادثة،
- يميل الطفل إلى الحديث الفردي (المونولوج)، ولا يطرح الاسئلة على الآخر،
- الأسئلة المفتوحة غير مفهومة بالنسبة له، ويفضل الإجابة على الأسئلة المغلقة،
- صعوبة في مشاركة الأفكار والمشاعر،
- نقص التقمص الوجداني والتعاطف.

سابقاً. كما يمكن للآباء ملاحظة بعض إشارات التوحد منذ ولادة طفلهم حسب مراحل تطور الطفل كما فصل فيه مارسلي Marcelli فيما يلي⁽¹²⁾:

■ من 0 إلى 6 أشهر

ظهور تشوهات مبكرة في التفاعل: يكون الطفل جد هادئ، لا يبكي، وغير مُطالب، "طفل يُنسي نفسه". اضطراب النشاط يكون على شكل هبوط في التوتر العضلي. وفي 2-3 أشهر، غياب أصوات عفوية حنجرية مثل المناغاة والغرغرة "غغغ" و "آآآ"، لا توجد نبرة أو لفتة استباقية. ولا يبدي الطفل رغبة في التفاعل مع من حوله. في المقابل يظهر نشاطاً مضطرباً مع إيماءات مستمرة، عدم الرغبة في أن يتم التفافه بين الأذرع، تجنب متكرر للنظر؛ حَوَلُ العين المتكرر، اضطرابات في النوم مع أرق يمتاز بهدوء عام (طفل خامل، عيون مفتوحة في سريه دون أي مطالبات): اضطرابات في الأكل (غياب حركية الامتصاص وفقدان الشهية): غياب الابتسامة الطوعية في الشهر الثالث، مع الحفاظ على وجه حاد وتقريباً جامد.

■ من 6 إلى 12 شهر

تتأكد المظاهر السابقة وتُغمر جودة التفاعل بين الأم وطفلها، غياب الحوار النشط يصبح واضحاً مع عدم تمديد الأذرع عندما يراد حمله، غياب الإيماءات (خاصة الثرثرة والإشارات المعهودة عند الأطفال)، خمول تام للطفل أو على عكس من ذلك فرط في الحركة، يكون متصلباً ويبدو رافضاً للاتصال؛ تظهر لديه نشاطات نمطية يميزها استمرارها وزيادة حدتها عندما يقترب شخص راشد أمامه (يختلف في هذا الصدد بالطفل العادي في تأمل الأيدي في حوالي 5-6 أشهر، والتي تعتبر عابرة ومتقطعة بشكل خاص بمجرد اقتراح التفاعل مع الطفل): يمكن أن يصبح تجنب النظر والتحديق واضحاً ونشطاً ومكثفاً، تعبيرات الوجه قليلة، غياب متكرر للمناغاة، ويبدو الطفل أكثر جدية ما يعطي للجانب العلائقي طابعاً ميكانيكياً، غالباً ما يكون هناك نقص في ردة الفعل تجاه الغريب، وأيضاً اللامبالاة الواضحة للانفصال وللقاءات مع الوالدين؛ الأم خاصة.

■ من 12 إلى 24 / 30 شهر

يتشكل الجدول العيادي للتوحيدي شيئاً فشيئاً، يتميز بغياب اللغة وما يرافقها؛ غياب التأشير بالإصبع (الذي يعبر عن مشاركة الانتباه البصري والاهتمام المشترك)، في حين قد يظهر لديهم بعض التوجيه بالإصبع الحتمي فيشير للشيء لكن دون الاهتمام المشترك الذي يصبح واضحاً في هذه السن. وقد تستمر الاضطرابات الوظيفية (اضطرابات النوم، واضطرابات الأكل)، النمطية، سلوكيات إيمائية خاصة، وزيادة الاهتمام الحصري بالأشياء الغريبة.

تأتي الشكوى المتكررة من الوالدين، الأم بصفة خاصة، بأن الطفل ليس طبيعياً وليس مثل الآخرين كإدراك مبكر بأن

◀ خلل في التواصل غير اللفظي

- فرار أو ضعف الاتصال البصري والتفاعل الاجتماعي،
- عدم استخدام أو الاستخدام غير السليم لإصبع التأشير،
- عدم فهم الاهتمام المشترك،
- التعبير الإيمائي لوصف الكلام أو إعلامه أو التأكيد عليه يكون ناقصاً أو غائباً،
- صعوبة فهم واستخدام الاشارات والرموز الاجتماعية،
- صعوبة في تفسير وتأويل الانفعالات التي تظهر على تعابير المخاطب.

◀ صعوبة في تطوير العلاقات الاجتماعية، فهمها والحفاظ عليها

- غياب السلوكيات الإستباقية (كمدّ الأيدي عندما يرغب الوالدين في حمله)،
- صعوبة معرفة وقت وكيفية الانضمام إلى المحادثة،
- عدم الاهتمام بمشاركة الألعاب أو ما يستهويه، ويفضل الألعاب الانفرادية،
- غياب إشارات الاهتمام للعب مع الآخر،
- تطبيق قواعد اللعبة بالنسبة له أهم من المتعة المرتبطة بالنشاط

- غياب اللعب التمثيلي والمحاكاة، غياب التقليد، غياب لعبة الاختباء، نقص كبير في لعب الأدوار.

◀ السلوك المتكرر، الالتزام بالروتين ومصالح محدودة

- سلوكيات غريبة لليدين (رفرفة اليدين)، القفز والإلتفاف،
- استخدام عبارات نمطية غالباً ما يتم اشتقاقها من برامج تلفزيونية، والرسوم المتحركة،...
- نقص في اللعب التشاركي التقليدي بألعابه: يحب اصطفااف (السيارات، حيوانات...)، يحب تركيب الأشياء وإسقاطها،...
- يمكن أن يسبب التغيير الطفيف في حياته اليومية شدة وقلقاً لديه،

- يُطالب بإنشاء روتين له لأجل العمل بشكل جيد،

- يتميز بانتقائية كبيرة في خياراته الغذائية،

- اهتماماته ضيقة: كأن يفضل لعبة الفيديو Minecraft مثلاً (لكون تصاميم المثيرات الموجودة بالفيديو من اشخاص، نباتات، حيوانات... هندسية الشكل؛ مستطيلة/ مربعة)، يهتم كثيراً بمجسمات Lego، يختار الكتب الموسوعية، كما أن لديه مواضيعه المفضلة (كالقطارات، الديناصورات، ...).

- الاهتمام الكبير بميكانيكا الأشياء، فتح/غلق الأبواب، تدوير العجلات، تجميع/تفكيك بعض الأشياء).

■ فرط أو انخفاض التفاعل الحسي أو الاهتمام الحسي غير المعتاد

- دفاعات سمعية ضد الضوضاء الصاخبة (مثل الضوضاء الميكانيكية، صراخ أو بكاء طفل ما،...)
- الاهتمام بالأضواء اللامعة أو التوميض المتألق، أو حركية ودوران الماء مثلاً،
- البحث عن بعض الأحاسيس اللمسية (أقمشة محددة) أو تجنب ملمس بعض الانسجة المعينة،
- لديه تحمل عال للألم،
- النور والاشمزاز من اللمسات التي لا يمكن التنبؤ بها،
- عدم إدراك أو الشعور بإشارات الجوع بشكل مفرط.

6- أسباب التوحد

يعتبر اضطراب التوحد من الاضطرابات التي مازالت مبهمّة وتنطوي على العديد من الغموض؛ من حيث التحديد الدقيق للعوامل المسببة له، وذلك لتشابه أعراضه مع اضطرابات أخرى وتباين أعراضه وحداثة البحوث في هذا المجال. وقد اتجهت الدراسات الحالية لإثبات دور الجينات، الجانب العصبي، والبيئي في ظهوره، للقول بأن التوحد مرض عصبي نمائي وليس اضطراباً نفسياً كما كان يُعتقد في السابق.

1.6- السبب الجيني

كشفت التحليلات الجزيئية أن الجينات تلعب دوراً مهماً في ما يسمى الآن باضطرابات طيف التوحد، وتغيرت النظرة السببية للتوحد من خلال الاكتشافات الجينية المسؤولة عن الإصابة به، أين أصبح أصل التوحد بيولوجي بالدرجة الأولى. وقد سمحت التقنيات الوراثية الحديثة بتحديد الجينات المرتبطة بالتوحد. وأظهرت النتائج بأنه اضطراب وراثي إلى حد كبير؛ فعندما يحمل الشخص واحداً أو أكثر هذه الطفرات أو التحولات الجينية، يصبح لديه خطر للإصابة به. وقد وفر تحليل هذه الجينات فهماً أفضل لمرض التوحد، بما في ذلك الآليات المعنية؛ كالخلل في نقل المعلومات بين الخلايا العصبية مثلاً.

ومع تطور تقنيات تسلسل الحمض النووي DNA وإمكانية تحليل الجينوم بأكمله، فقد أعطى البحث عن الجينات المشاركة نتائج مبهرة، وتم اكتشاف أول جين مرتبط بشكل واضح بالتوحد عام 2003، واكتشف حالياً أكثر من 800 جين متدخل في الإصابة بالتوحد⁽¹⁵⁾.

في سنة 2016، قام باحثون بفحص وتحليل بيانات 13 دراسة علمية أجريت على التوائم؛ كشفت نتائجها على أنه إذا كان الطفل مصاباً بالتوحد، فإن أخته أو أخاه التوأم يواجهون خطر الإصابة بنسبة 98% إذا كانوا "توأم حقيقي"، وما بين 53 و 67% إن كانوا "توأم غير حقيقي". وهو ما يثبت أن الجينات

(c) يتم استبدال واحد فقط للنوكليوتيد أو استبدال حرف من الحمض النووي DNA بآخر.

(d) حدوث هذه الطفرات لوحدها لا يتسبب في كثير من الأحيان في الاضطراب، لكن إذا تراكم الكثير منها عند نفس الشخص يمكن أن يسبب اضطراباً في التوحد، سيكون أكثر أو أقل حدة.

ج. أحدث أشكال الطفرات المرتبطة بالتوحد، تسمى دي نوفو «de novo»، تظهر بشكل عفوي عند الأطفال عند التضاعف الخلوي وتطورها؛ فهي إذا لا تنتقل من الوالدين. وفي كثير من الأحيان تكون طفرات بسيطة ناتجة عن بعض تغيرات أحرف من DNA، لكنها تخل بوظيفة واحد أو أكثر من الجينات، وتستطيع لوحدها تحريض اضطراب التوحد.

وعليه، فإن السببية المتدخلية في الإصابة باضطرابات التوحد حسب أحدث الدراسات كما أشار اليه Leblond وزملائه تتمثل كما هو موضح في الشكل (1) في:

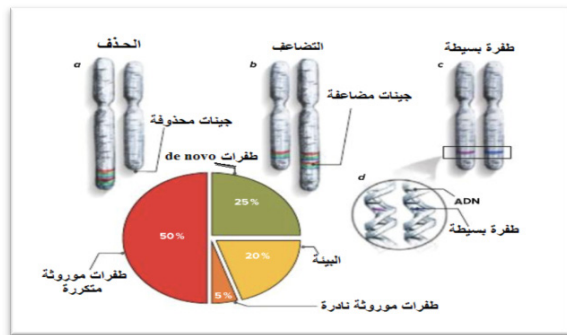
- 50% راجعة الى طفرات موروثية متكررة،

- 25% راجعة لطفرات de novo،

- 20% راجعة للبيئة، 5% لطفرات موروثية نادرة.

شكل 1

ارتباط الطفرات بالإصابة بالتوحد



المصدر: Leblond, Delorme et Bourgeron, 2018, p. 50

وكشفت عدد من الدراسات الحديثة أن الطفرات في جينات مثل NRXN، NLGN، SHANK FMR1، TSC1/2، MECP2 تجمع في مسارات الخلايا المشتركة التي تتقاطع على مستوى المشابك العصبية. تقوم هذه الجينات بالترميز لجزيئات التصاق الخلايا وبروتينات الدعم والبروتينات المتدخلة في النسخ المشبكي؛ في تركيب البروتين وتدهوره، فيؤثر على مختلف مظاهر المشابك بما فيها تشكيل وإلغاء المشابك وانتقال المشابك ومرونتها. وهو ما يفترض أن نشوء التوحد يمكن أن يعزى ولو جزئياً على الأقل إلى خلل في التوظيف المشبكي⁽¹⁹⁾.

وكشفت تقنية رسم خريطة التعبير الجيني عن تنوع غير متوقع لخلايا الدماغ. ويفحص 46 جيناً الموجود في الخلايا النجمية في مناطق مختلفة من القشرة الدماغية ومقارنتها

تفسر إلى حد كبير ظهور الاضطراب. وعليه، فإن "التوريث الجيني" حسب ما توصل اليه تحليل هذه الدراسات يقدر بين 64 و 91%⁽¹⁶⁾. كما خلص فحص بيانات بعض الدراسات، إلى أن نسبة كبيرة من الجينات المتدخلة في مرض التوحد هي مشتركة في أمراض أخرى؛ كاضطرابات الانتباه مع فرط النشاط (أكثر من 50% من الجينات المشتركة) وصعوبات التعلم مثل عسر القراءة (أكثر من 40% من الجينات المشتركة). وعليه؛ وبالرجوع للدراسات العلمية المقدمة في مجال البحث عن التوحد، فإن النتائج قد اجزمت بأن متوسط المسببات الجينية في مرض التوحد يقدر بأكثر من 80%، أما باقي العوامل المتدخلة فيه؛ فتقدر بحوالي 20%. بمعنى آخر، إذا كان أحد التوائم الحقيقيين مصاب بالتوحد، فإن احتمال إصابة الطفل الثاني تكون نسبته أكثر من 80%⁽¹⁷⁾.

وكما كشف الباحثون في 2018 على 85 من الجينات المرتبطة بالإصابة بالتوحد؛ وكلما كان للشخص تغيرات في هذه الجينات، كلما زادت احتمالية إصابته بالتوحد، مع العلم بأنه ما زالت البحوث تتواصل حول 800 جين آخر، وهي الآن قيد الدراسة والتقييم. وتم في 2019 طرح قائمة سبارك الرسمية SPARK التي كشفت عن 141 جيناً مسؤولاً عن اضطراب طيف التوحد باكتشاف دورها والآليات التي تسيرها، وهو ما سيفتح سبلاً جديدة كما يرى (Bourgeron, 2019) لرعاية المصابين بالتوحد.

وينوه الباحث بأنه في حين من المسلم به الآن أن العوامل الوراثية تلعب دوراً رئيسياً في التعرض للإصابة بالتوحد، فإن وراثة اضطرابات طيف التوحد معقدة للغاية. فالتباين الشديد بين الاضطرابات من ناحية، والعدد الكبير من الطفرات المكتشفة من ناحية أخرى، يُصعب من مهمة الباحثين كون المخططات الجينية تتنوع من شخص لآخر؛ ففي بعض الحالات قد يساهم تغيير جين واحد فقط في غالبية الأعراض. وفي حالات أخرى، تكون الهيكلة الوراثية أكثر تعقيداً بكثير من ذلك وقد تتضمن أكثر من 1000 تنوع وراثي، لا تأثر بشكل فردي ولكن في تجمعها مع بعض وهو ما يزيد من خطر الإصابة بالتوحد، ويتسبب في وجود العديد من الأشكال الوراثية للتوحد. علاوة على ذلك، فإن 10 إلى 25% من الحالات (خاصة في حالات الإصابة بالتوحد والإعاقة الذهنية)، فإن التشوهات الجينية لا تكون موروثية، لكنها تظهر بطريقة عفوية "de novo".

هناك أنواع مختلفة من الطفرات ترتبط بالتوحد وكل منها تساهم بنسب مختلفة، وهي كما أوضحها Leblond وزملائه⁽¹⁸⁾ تتمثل في:

أ. طفرات موروثية من الوالدين، لكنها نادرة، ترجع غالباً إلى الفقدان (a: حذف) أو الزيادة (b: الازدواجية) في المواد الوراثية أو الكروموزوم كله؛ عادة ما يتسبب ذلك في اضطراب التوحد الشديد.

ب. طفرات أخرى موروثية من الوالدين، هي جد شائعة لكنها بسيطة.

حالات التوسع باحتواءها على خلايا عصبية إضافية أو خلايا داعمة، أو فيض من السائل الدماغي الشوكي. كما قد يظهر التضخم في مناطق أخرى من الدماغ المعروفة بأنها مرتبطة بالتوحد؛ وتشمل التلفيف المغزلي واللحاء البصري الأولي⁽²⁵⁾.

في العادة، يعتبر امتلاك دماغ كبير أمر جيد، لكنه في حالة الأطفال المصابين بالتوحد فيه مفارقة، فهم يحققون نتائج أقل من أولئك الذين لديهم دماغ متوسط الحجم، وهذه الإثباتات مسلم بها ولا جدال فيها إلى حد كبير. ويضيف (Amaral & al, 2017) بأنه وجدت علاقة بين تضخم الدماغ لدى التوحد وبين الصعوبة التي يجدها لإنجاز المهام اليومية المعتادة، وتميل مهاراتهم للانخفاض خلال السنوات الست الأولى من الحياة. كما يرتبط تضخم الدماغ أيضا بصعوبات اجتماعية وظهور متأخر للغة.

وانطلاقاً من تساؤل الباحثين إن كان اختلاف دماغ التوحيدين يفسر الاعراضية لديهم؟، وبمراجعة آلاف المعطيات المجمعة للتصوير العصبي لدى الاطفال التوحيدين، وإقحام مجال الذكاء الاصطناعي، حاول الباحثون تحديد السببية الدقيقة لأجل التنبؤ بشكل أفضل بالتشخيص على أمل فهم أفضل للاضطراب ومعالجته بشكل أحسن⁽²⁶⁾.

وعلى خلاف ما كان معمولاً به، فقد أكد الباحثون أنه لفهم التوحد واضطراباته، لابد من دراسة الدماغ في حالة التفاعل وليس في حالة الراحة. كما أن الاهتمام في الدراسات السابقة كان يركز بشكل خاص على مناطق القشرة الحركية ولم تأخذ بعين الاعتبار جميع الموجات الدماغية. وقد سمح دمج بيانات الدماغ بأكمله باللجوء الى تقنية hyperscanning عن كشف الاختلافات بين عدد من المشاركين الأصحاء والمصابين بالتوحد بالوقت ذاته اثناء تفاعلهم. وتوصلت نتائج الأبحاث الى تحديد الجينات المتحولة لدى التوحيدين والتي تساهم في التواصل بين الخلايا العصبية، على أن خلايا في المشابك العصبية هو وراء ظهور اعراض التوحد⁽²⁷⁾.

كما كشفت الدراسات السريرية والفحص الفسيولوجي العصبي للجهاز العصبي المركزي، عن اضطرابات بيولوجية عصبية بشكل متزايد والتي يمكنها أن تتدخل في تطور متلازمة التوحد. إذ وجه الاهتمام إلى الطبيعة البيوكيميائية للدماغ، خاصة جرعات الكاتيكولامينات (السيروتونين والدوبامين على وجه الخصوص). وتوصل البحث إلى أن 30 إلى 50% من الأشخاص المصابين بالتوحد لديهم ارتفاع في السيروتونين، ما يشير إلى أن الخلل في تنظيم الناقلات العصبية قد يكون سببا في الخلل الفيزيولوجي للمتلازمة⁽²⁸⁾. كما سجل أيضا ارتفاع في منتجات الدوبامين والبرولاكتين لدى أطفال مصابين بالتوحد من أمهات تناولن مضادات الاكتئاب أثناء الحمل والتي كانت لها اثار كبيرة على نمو الجنين⁽²⁹⁾.

وأظهرت تقنيات تصوير الدماغ في الحالة الديناميكية عن العديد من التشوهات العصبية. نذكر على وجه الخصوص

بخرائط التعبير الجيني؛ كشفت النتائج أنه يمكن أن تسبب الخلايا النجمية التهابا يلحق الضرر بالخلايا العصبية في أدمغة المصابين بالتوحد⁽²⁰⁾. وقام الباحثون بتحديد الخلايا والبروتينات المتدخلة في الإصابة بالتوحد⁽²¹⁾.

2.6. الدماغ ونورويولوجيا دماغ التوحيدين

منذ أن تم وصف التوحد لأول مرة، كان Kanner قد أشار إلى بعض الميزات غير العادية لدى التوحيدين، وتحدث في دراسته عن "الخمسة رؤوس الكبيرة"، لكنه لم يتعمق في أبحاثه حول هذا الموضوع. كما لاحظ العديد من العلماء بعده نفس الارتباط على مدى العقود التالية، وبأن حجم الرأس عند الطفل التوحد غير متناسب مع بقية الجسم، وعلى كونه سمة فرعية متميزة لدى المصابين بالتوحد.

ففي حين ترى المختصة في الطب العقلي للأطفال Katarzyna Chawarska أن نسبة قليلة فقط من التوحيدين يمتازون برؤوس كبيرة، فإن فريق مشروع «Autism Phenome Project» في 2011 قدر نسبة هؤلاء الاطفال التوحيدين بـ 15%، وقاموا بتحديد شكل من أشكال التوحد سموه "بالتوحد تضخم الدماغ". كما خلص عالم الأعصاب Eric Courchesne من خلال فحصه لأكثر من 8000 شخص عام 2015 إلى أن حجم الرأس يظهر أكبر حجماً لدى الأشخاص المصابين بالتوحد مقارنة بأقرانهم. ولاحظ بأنها ميزة أكثر ندرة لدى الفتيات المصابات بالتوحد مقارنة بالذكور التوحيدين⁽²²⁾.

ونوه (Courchesne & al, 2003) بأن أدمغة الأطفال التوحيدين تنمو بسرعة استثنائية خلال السنة الأولى من حياتهم. كما أفاد أمارال وزملاءه في دراستهما سنة 2016، أن فرط نمو الدماغ يستمر حتى سن 5 إلى 8 سنوات، ويضيف بأن فريقه يملك بيانات غير منشورة تشير إلى أنه قد يستمر حتى سن 11 عاماً، ويتوقع بأن يستمر حتى سن البلوغ⁽²³⁾.

كشفت دراسة (Bonnet-Brilhaut & al⁽²⁴⁾) إلى أن فرط النمو يمكن اكتشافه عند الجنين في رحم امه، وأن تضخم الرأس يبدأ في وقت مبكر من حياة التوحد، أين يعتبر كبر حجم الرأس أولى سنتين من عمر الطفل كمؤشر ايجابي يدل على خطورة التوحد عند الطفل في عمر 4 سنوات.

ومن خلال مسح أدمغة الأشخاص المصابين بالتوحد باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي وجد الباحثون كما أشار اليه (Marshall 2020) أن أولئك الذين لديهم رؤوس كبيرة يكون لديهم أدمغة كبيرة بشكل غير عادي. كما قد يظهر لديهم تضخم في الدماغ دون أن يكون لهم رأس كبير بالضرورة، ما يستدعي اجراء مسح للدماغ بدلاً من الاعتماد على قياسات الرأس فقط. وسمح المسح باكتشاف نمط معقد من الاختلافات حول التضخم في جميع أنحاء الدماغ، فقد يظهر عند البعض على مستوى القشرة أين تحدث فيه معظم

مثل تكوين الخلايا العصبية، الهجرة العصبية والتميز. حيث للناقل العصبي DA فئتان رئيسيتان من المستقبلات المعروفة: (D-1 like and D-2 like). إذ يؤدي تنشيط مستقبل D1 إلى زيادة في أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (AMPC)، بينما تنشيط مستقبل D2 يؤدي لانخفاض في مستوياته. وتلعب مستقبلات D1 دوراً مهماً في التعلم والذاكرة، والنشاط الحركي وآليات المكافأة. ويرتبط عدم توازن نظام DA بالاضطرابات العصبية النمائية، بما في ذلك اضطرابات طيف التوحد.

إلا أنه يبدو كما نوه به Rogé، أن أياً من هذه الفرضيات لا يمكنها تفسير جميع الاشارات التي تظهر عند افراد المجموعات الفرعية في عينات البحث، ما يشير لعدم تجانس الأسباب المؤدية للإصابة بالتوحد. وبالرجوع إلى الأعراض المبكرة، فإن كل عجز أولي يرتبط بمستوى التجربة الفردية للأشخاص ويؤدي بالضرورة إلى سلسلة من الاضطرابات الأخرى على المستويات المعرفية والعاطفية والعلائقية⁽³⁵⁾.

3.6 دور البيئة في الإصابة بالتوحد

تتزايد الدلائل العلمية حول تدخل العوامل البيئية كـ بعض المبيدات مثلاً من خطر زيادة الإصابة بالتوحد. وكشفت نتائج الدراسة التحليلية التي أجريت على التوائم أن تأثير العوامل غير الوراثية، لا سيما البيئية منها، يكون محصوراً بين 7 و35%⁽³⁶⁾. ويبقى كما أشارت إليه دومنيكس Demeneix، فإن البحث يجب أن يوجه نحو تفسير كيفية تداخل المواد الكيميائية مع الجزيئات الطبيعية في أجسامنا وتفاعلها مع الجينات المتحولة الخاصة بالتوحد⁽³⁷⁾.

أظهرت (Demeneix 2018) في 2017 أن أكثر من ثلثي الملوثات الشائعة الموجودة في جسم المرأة الحامل تعدل من "إشارات signalisation" الغدة الدرقية (أو النشاط البيولوجي) الدريقي. ولأن هرمونات الغدة الدرقية ضرورية لنمو الدماغ، في أي فترة من العمر وأكثر تحديداً في مرحلة نضجه، قبل الولادة وبعدها؛ تشارك هذه الهرمونات في تكاثر وهجرة الخلايا الجذعية العصبية، ثم في تمايزها إلى خلايا عصبية وخلايا دماغية أخرى تدعى بالدبقية. حتى أنها تتدخل أثناء تكوين المشابك، ومناطق الاتصال بين الخلايا العصبية، وبالتالي في المرونة العصبية (إعادة تنظيم المشابك).

ولاختبار آثار اضطرابات الغدد الصماء، استخدمت Demeneix أجنة الشراغيف الصغيرة "Xenopus" والتي لديها تماماً نفس هرمونات الغدة الدرقية للإنسان. كما كشفت الباحثة إلى أن مزيجاً من خمسة عشر مادة كيميائية المسببة لاضطرابات هرمونات الغدة الدرقية الموجودة في السائل الأمنيوسي للحوامل يتلف ويغير عدد وحجم الخلايا العصبية والخلايا الدبقية، إضافة إلى تغيير سلوك الشراغيف. مع العلم أنه لوحظ وجود اضطرابات الغدة الدرقية في السائل الأمنيوسي للنساء الحوامل.

ملاحظة المادة الرمادية التي تكون أكثر كثافة على محيط جمجمة المصابين بالتوحد⁽³⁰⁾. في حين لوحظ انخفاض في القشرة الحزامية الأمامية والمخيخ على مستوى المنطقة الصدغية والتلفيف المجاور للحصين⁽³¹⁾. كما لوحظ أيضاً انخفاضاً في النشاط القشري في المناطق الأمامية وفي تدفق الدم في كلا الفصين الصدغيين، وكذا انخفاض في النشاط القشري في المنطقة الصدغية-القذالية اليسرى أثناء التحفيز السمعي. وفي الأبحاث التي يسعى فيها للتعرف على الحالات العقلية، فإن لخلل يعزى في اللوزة لدى الأشخاص المصابين بالتوحد⁽³²⁾.

كما سجل وجود شذوذات بنائية في الجهاز الحوفي (اللمبي) واتصالات معقدة، شذوذات تسمح لإحداث خلل في نمو الخلوي خلال الأسابيع الثلاثين الأولى من الحمل كما نوه به Rogé. أما بالنسبة لحجم الفصيصات المخيخية "فيرمي" vermal lobules VI و VI وتلك الخاصة بالمخيخ، فتكون غير طبيعية. و وفقاً لتحليل دراسات عشوائية أجريت حديثاً استخدمت تقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM)، فإنه لا يمكن استبعاد الفرضية القائلة بأن هذا الشذوذ الأخير لا ترتبط ارتباطاً مباشراً بالتوحد، وظهرت الدراسات زيادة حجم الدماغ الكلي ونصف الكرة المخية، المخيخ والنواة الذنبية، في حين تم تقليص منطقة الجسم الثفني كدليل على تأثير تعديلات السن وحاصل الذكاء IQ على الفصيصات VI-VII، وتأثير السن على اللوزة. وعليه، فإن التناقضات في الأدبيات جزئياً ترتبط بالاختلافات في عمر وذكاء مجتمع الدراسة، إذ قد تظهر بعض المناطق مسارات نمو غير طبيعية⁽³³⁾.

أشارت الدراسات الكهروفيزيولوجية، إلى وجود تشوهات على مستوى "الاستجابات السمعية المثارة" في جذع الدماغ، والتي قد تكون المسؤولة عن الخصائص التواصلية عند المصابين بالتوحد⁽³⁴⁾. وهو ما أشارت إليه العديد من الدراسات النفسية العصبية (Müh 1994)، Rogé (1999) التي حاولت ربط الأعراض المميزة للتوحد على المستوى السلوكي والاختلالات في بعض البحوث الدماغية الراجعة للتشابه الموجود بين بعض جداول الاصابات وأعراضية التوحد. وبالتالي، فإنه يمكن ربط السلوكيات الطقوسية والقهرية بخلل في توظيف الفص الجبهي؛ وربط اضطرابات التواصل واللغة بخلل في توظيف الفص الصدغي الأيسر؛ واضطرابات وضعية الجسم والتحويل الحسي بالتشكل الشبكي. وربط العجز الأولي لتعديل اليقظة والانتباه بالبناء تحت-قشري المسؤول عن التيقظ والنباهة وضبط الأنشطة من خلال المخيخ.

وتوصل يارلاغادا وزملائه (Yarlagadda & al. 2019) إلى كشف دور الناقل العصبي المستثير DA، والذي له تأثيره الحاسم على النمو المبكر للدماغ. حيث يظهر DA ومستقبلاته في وقت مبكر من التطور العصبي وقبل تشكل الاتصالات المشبكية الناضجة، ويعمل على تعديل سيرورات النمو؛ من

يتناولن أدوية بغرض العلاج، وتكون هذه الأدوية السبب وراء هذه الاضطرابات العصبية.

كما لاحظ باحثون آخرون أن خطر إصابة الطفل بالتوحد أو اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط، يزداد عندما تتعرض الأم والجدّة لمقدمات الارتعاج أثناء الحمل، مما لو كانت الأم فقط هي من تعرضت لزيادة الضغط الدموي أثناء حملها⁽⁴⁰⁾.

وأظهرت أيضا نتائج أبحاث (Yarlagadda & al, 2019) أن الأطفال المصابين بالتوحد هم من أمهات تناولن مضادات الاكتئاب أثناء الحمل، ما أدى إلى ارتفاع الدوبامين والبرولاكتين لديهم. كما يمكن أن يتأثر تعصيب الجنين وتعبير المستقبلات من خلال المعالجة المباشرة وغير المباشرة لمستويات الناقل العصبي المستثير DA للأم أثناء الحمل. فعوامل المعالجة بما في ذلك تعاطي المخدرات، النظام الغذائي، فرط ارتفاع حرارة الأم، الإجهاد النفسي والاجتماعي للأمهات، نقص الأكسجة، التسمم العصبي البيئي، والتحديات المناعية؛ هي عوامل مرتبطة باختلال نشاط DA في تطوير النسل والتي قد تؤثر على سلوكيات التعلم والنشاط الحركي. مع العلم أن العاملان الأكثر ارتباطاً بانتظام بالتوحد في أثناء الولادة هما الولادة القيصرية وانخفاض درجات الـ APGAR عند الولادة، وكلاهما مصاحب بارتفاع لـ DA لدى حديثي الولادة حسب Yarlagadda وزملائه.

7- تفسيرات حول إصابة الذكور أكثر من الإناث باضطرابات طيف التوحد

كما سبقت الإشارة إليه، فإن التوحد يصيب الذكور أكثر من الإناث بمعدل فتاة واحدة مقابل أربع ذكور؛ بنسبة 42/1 للذكور و 189/1 للفتيات، غير أن سبب هذا الاختلاف لم يكن واضحاً. ولطالما طال طرح السؤال حول ما يجعل الذكور أكثر عرضة لخطر الإصابة بمرض التوحد مقارنة بالإناث؟ وأحد التفسيرات البسيطة هو أن بعض عوامل خطر التوحد تؤثر فقط على الذكور، كما أن للإناث عاملاً وقائياً حسب معهد باستور (Institut Pasteur, 2019).

وقد سعت العديد من النظريات إلى طرح بعض الافتراضات؛ فهناك من الباحثين من يرى بأن الفتيات محميات بيولوجياً من التوحد، ودعم الكثير منهم هذه الفكرة، بينما رفضها آخرون، أما الدراسات العديدة التي تقدمت لوضع التفسيرات ذكرها فيرفارو⁽⁴¹⁾ Furfarو فيما يأتي:

توصل Luke Tsai (1980) إلى أن الإناث كي يصبن بالتوحد، لابد أن يكون لديهم المزيد من الآباء الذين يعانون من التوحد والمزيد من العوامل الوراثية المرتبطة بالتوحد أكثر من الذكور، ودعمت ملاحظاته هذه العديد من الدراسات منذ ذلك الحين. ففي عدة دراسات أجريت على العائلات أو التوائم (Werling & Geschwind, 2015)، خلصت نتائجها أن الأشقاء الأصغر سناً للفتيات المصابات بالتوحد هم

وللإشارة، فإن هذه المواد المعطلة موجودة في مبيدات الحشرات، في مثبطات الاشتعال المدمجة في بعض المنسوجات والأثاث، في مادة الفئالات المستخدمة في تصنيع البلاستيك، هذه الأخيرة لا تعدل في هرمونات الغدة الدرقية فحسب، بل وأيضاً في هرمونات أخرى أساسية للتطور الدماغي. كما كشفت مختلف الدراسات الـبيديميولوجية أن الأطفال الذين تعرضت أمهاتهم أثناء الحمل لبعض المبيدات الحشرية، كانوا أكثر عرضة للإصابة بالتوحد. والشيء ذاته بالنسبة للأطفال الذين تفتقر أمهاتهم إلى هرمونات الغدة الدرقية أو اليود كعنصر أساسي لتركيب هرمونات الغدة الدرقية.

في 2018، قام جون بايو Jon Baio وزملاؤه من مركز الولايات المتحدة الأمريكية للأمراض النمائية بإعادة تقييم انتشار التوحد، فظهرت حالة واحدة من بين 59 ولادة، وهو ما يمثل زيادة 20٪ مقارنة بالأعداد المسجلة سنة 2016. كما شُخص 34/1 من الأطفال بالتوحد في ولاية نيو جيرسي، أين استعملت طرق تشخيص فعالة. مع العلم أن أكثر من 56٪ من الأطفال المعنيين لديهم معدل ذكاء أقل من 85 الذي يشير إلى حد الإعاقات الذهنية. ولأنه في السنوات القليلة الماضية، لم تتغير طرق التشخيص ولا الجينوم البشري، فإن ذلك يشير إلى أن هناك سبب آخر، قد يتعلق ببيئتنا كما نوهت به Demeneix⁽³⁸⁾. كما أشارت بغدادلي Baghdadli إلى أن التلوث والأكل غير الصحي يؤثران على تطور وشدة اضطراب التوحد⁽³⁹⁾.

4.6. مضاعفات الحمل وعلاقتها باحتمالات إصابة الطفل بالتوحد

تزيد مضاعفات الحمل كارتفاع الضغط الدموي وداء السكري والنزيف داخل الرحم أثناء الحمل من خطر الإصابة باضطرابات النمو العصبي بما فيها التوحد لدى الأطفال، غير أن الباحثين لم يصلوا بعد لتحديد الآليات المتدخلة في ذلك والتي تبقى غير معروفة. ويمكن للعوامل الجينية تفسير هذه العلاقة.

تشير البيانات الوبائية بشكل متزايد نحو الفرضية التي مفادها بأن الأطفال الذين يعانون من اضطرابات عصبية نمائية، فرط النشاط، والتوحد قد لوحظت عند عدد كبير من الأطفال أنهم ولدوا من أمهات كن يعانين من السمّة أو أمراض الضغط الدموي أو مرض السكري أثناء حملهن. وقد قام عالم الأوبئة Allen Wilcox وزملائه بتحليل ما يقرب من مليون سجل يوثق جميع الولادات في النرويج بين سنوات 1991 إلى 2009. ومن بين 28.000 طفل ولدوا لأمهات مصابات بمقدمات الارتعاج (زيادة الضغط الدموي)، كشفت الدراسة أن الأطفال كانوا عرضة للإصابة بمرض التوحد بـ 1.29 مرة أكثر من الأطفال الآخرين. كما أنهم كانوا أكثر عرضة للإصابة باضطرابات نقص الانتباه وفرط الحركة والصرع والإعاقة الذهنية. وقد يكون هذا مرتبطاً بحقيقة أن الأمهات اللاتي تعانين من ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري أثناء الحمل

بالتوحد.

كما أولى الباحثون اهتماماً خاصاً لجينات أوكسيداز أحادية الأمين A/B (MAOA/MAOB) كونها تتموضع على الكروموزوم X، وتكون المنتجات الجينية مسؤولة عن اتلاف 5-HT. وقد أجرى شاكربورتى Chakraborti وزملاءه (2016) في دراستهما بالهند تحليل الارتباط لثمانية علامات من MAOB في مجموعة الدراسة المكونة من 203 من الأطفال التوحديين مقابل 236 من الأطفال العاديين في العينة الضابطة، تم فحص تأثيرها على محتوى وسلوك صفائح 5-HT، إذ لوحظت تغييرات تعزى لمتغير الجنس في العينتين، وأظهر تحليل حالات العينة الضابطة فرط في التوزيع المتباين C الرئيسي من rs2283728 و rs2283727 لدى التوحديين الذكور والإناث على التوالي. كما أشار الباحثون إلى أن MAOB يزيد من خطر الإصابة بالتوحد عند الذكور، قد ترجع لتأثيرها المنظم لخاص بالجنس على أيض وسلوكات 5-HT⁽⁴³⁾.

إلا أن بعض الدراسات المناقضة وجهت انتقادات للدراسات التي سعت لتفسير نسب الإصابة بالتوحد بين الإناث والذكور بسبب عدم ضبطها لعينات البحث التي شملت عينة الذكور بأكثر قوة. كما أن التأخر في التشخيص أو غيابه تماماً في بعض الحالات، قد يكون له اثره في النسب المئوية المحققة.

8- خاتمة

اضطراب طيف التوحد، اضطراب متعدد الأوجه، لا يمكن تخطيطه بتفسيرات أحادية الاتجاه. ومنذ أن قام Kanner بإرساء مبادئ التوحد وطرح جدولته العيادي، بذل المجتمع الطبي والعلمي جهوداً هائلة لتحديد عوامل الخطر، وسعت العديد من الأبحاث والدراسات للبحث عن السببية الاتيولوجية لهذا الاضطراب. وكشفت عقود من البحث عن بعض الحقائق العلمية بتقنيات متطورة مبتعدين بذلك عن المنهج الاستنباطي الذي ساد لمدة من الزمن، وأصبح النوح بالتالي يعتبر مرضاً عصبياً نمائياً وليس اضطراباً نفسياً كما كان يُعتقد خطأً في السابق.

عدد من المقالات التي اعتمدناها كمرجعية في بحثنا هذا ركزت على سببية محددة في الإصابة باضطرابات طيف التوحد، وقد سعينا في هذا المقال لطرح واستقراء بعض من الدراسات التي اهتمت كل منها بواحد من هذه الاسباب الاتيولوجية المؤدية للإصابة بهذه الاضطرابات، وتتلخص هذه السببيات التي جمعناها فيما يأتي:

كشفت التحليلات الجزيئية أن الجينات تلعب دوراً مهماً في اضطرابات طيف التوحد، وتغيرت النظرة السببية للتوحد من خلال الاكتشافات الجينية المسؤولة عن الإصابة به. وسمحت التقنيات الوراثية الحديثة بتحديد مئات الجينات المرتبطة به حيث تم استكشاف 800 من الجينات المسؤولة عن الإصابة

أكثر عرضة للإصابة بالمرض أكثر من الأشقاء الأصغر سناً المصابين بالتوحد. كما أشارت دراسات أخرى إلى أن الإناث أكثر مقاومة للطفرات المرتبطة بالتوحد من الذكور؛ بمعنى أن الإناث قد يحملن نفس الطفرات مثل الذكور المصابين بالتوحد، إلا انهن لا يصبين بالتوحد، أي أنه يتطلب المزيد من الطفرات الجينية في DNA لديهن لاصابتهن بالتوحد. كما تدعم بعض التجارب على الحيوانات هذه النظرية، وبأن انثى الفئران لديهم القابلية للتعلم أكثر من الذكور منهم.

وأظهرت دراسة أجريت عام 2011 أن الفتيات المصابات بالتوحد لديهن نسخ أو حذف عفوي من DNA- ويسمى باختلافات عدد النسخ (VNC)- أكثر من الذكور التوحديين. وبعدها بثلاث سنوات أكدت دراسة أخرى هذا الاكتشاف. ووجدت الدراسة أيضاً أن الفتيات المصابات بالتوحد هن أكثر احتمالية بثلاث مرات من الفتيان لحمل (VNC) الذي يشمل جينات التوحد.

ودعمت بعض التجارب على الحيوانات هذه النظرية؛ فأنتى الفأر التي تعاني من الحذف في منطقة كروموسومات 16p11.2، والتي لها علاقة بالتوحد، ليس لديها مشاكل التعلم التي يعاني منها الذكور الذين يعانون من هذا الحذف؛ ويبدو أنهم يعوضون الخسارة ببروتين يدعى ERK. كما وجد فريق آخر أن الإناث في سلالة مختلفة من الفئران يعوضون حذف 16p11.2 سلوكياً.

ركزت النظريات المفسرة للفروق في الإصابة بين الذكور والإناث في تناولها بشكل أساسي على الجانب البيولوجي، والتأثير الوقائي الذي تتمتع به الإناث. إذ يوجه الباحثين حالياً اهتمامهم الشديد لدراسة هذا التأثير الوقائي وتحديد تفسير بيولوجي لئتمكنوا من التقدم في البحث وتطوير علاجات مستهدفة لأجل الوقاية أو التقليل من مخاطر الإصابة بالتوحد.

وأشار سانداز Sanders⁽⁴²⁾ إلى أن باحثين آخرين ركزوا على قصي نورولوجيا ادمغة التوحديين من كلا الجنسين، والبحث في الجينوم والمتغيرات الجينية التي قد تفسر التأثير الوقائي لدى الإناث. وكانت الأبحاث الأولى قد ارتكزت حول عوامل الخطر للتوحد على الكروموزوم X، حيث أن الامتدادات الثلاثية في FMR1؛ الجين المتحور الذي حدث فيه طفر لدى من يعانون من متلازمة X الهشة، هو أحد الأمثلة على ذلك. يقع FMR1 على الكروموزوم X، ويؤدي توسع هذا الجين إلى الإعاقلة الذهنية والتوحد لدى الذكور لفقدانهم الوقاية، وهو ما لا يحدثه لدى الإناث لكونها تمتلك نسخة ثانية من الجين وتكون سليمة. إلا أنه حالياً كما ينوه به Sanders قد تأكد بأن مختلف الاخطار الجينية النادرة والجديدة "de novo" أو التلقائية على الكروموزوم X تظهر في أقل من 2% من الفتيان المصابين بالتوحد. ومن جهة أخرى، فإن المتغيرات الشائعة في كروموزوم X لا تمثل سوى 1.5 % من خطر الإصابة

مساهمة هذه العوامل في الإصابة بالتوحد وخاصة فهم آلياته، ما يسمح بالتنبؤ لأجل الوقاية أو التقليل من مخاطر الإصابة بالتوحد، كما يسمح بالتدخل لتطوير علاجات مستهدفة وطرح حلول جذرية، قد تفضي نتائجها إلى التخفيف من معاناة المرضى وأسرهم.

تضارب المصالح

❖ يعلن المؤلف أنه ليس لديه تضارب في المصالح.

الهوامش

- 1- Tardir.C, Gepner.B (2014), L'autisme, 4e éd, paris. Armand colin, p:15.
- 2- World Health Organization (2019), Disruptive Behavior and Dissocial Disorders, 6D10 Oppositional Defiant Disorder. <http://pre.gcp.network/en/icd-11-guidelines/categories/disorder/oppositional-defiant-disorder>
- 3- Delorme.R, Amsellem.F, Bourgeron Th (2019), Reconnaître l'autisme: Un continuum de troubles mentaux, Dossier Autisme: le choc des découvertes en neurosciences, Cerveaux et psycho, n° 105, p. 43)
- 4- World Health Organization (2018), «ICD-11-Mortality and Morbidity Statistics: 6A04 Developmental motor coordination disorder icd.who.int <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/148247104>
- 5- Maury Dupuy.F (2019), Autisme: un trouble aux multiples facettes, le magazine, n°45 (decembre 2019), paris, Inserm, p: 25.
- 6- Institut Pasteur (2019), autisme: piste génétique, France, institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/autisme-piste-genetique>
- 7- American Psychiatric Association (2013). American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, USA, American Psychiatric Publishing.
- 8- Maury Dupuy, p: 44.
- 9- Ibid, p: 45.
- 10- Baghdadli Amaria (2018), Les prises en charge progressent, Dossier Autisme: le choc des découvertes en neurosciences, Cerveaux et psycho, n° 105, p: 60.
- 11- Guedeney Antoine (2014), Petite enfance et psychopathologie, Issy-les-Moulineaux, France, Elsevier Masson, p: 145.
- 12- Marcelli Daniel (2016), Enfance et psychopathologie, 10e édition, Issy-les-Moulineaux, France, Elsevier Masson, pp. 319, 320.
- 13- Delorme, Amsellem, Bourgeron, p: 45.
- 14- Lussier Annie (2018), trouble autistique (TSA) <https://cenop.ca/troubles-comportement/tsa-trouble-spectre-autisme.php>
- 15- Bourgeron Thomas (2019), Trouver des gènes associés à l'autisme n'est pas tout. Il faut comprendre à quoi ils servent, France, institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/comprendre-autisme>
- 16- Beata Tick, Patrick Bolton, Francesca H & al (2016), Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies, Journal of Child Psychology and Psychiatry, vol 57, issue 5, pp 585-595. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcpp.12499>
- 17- Leblond.R, Delorme.R, Bourgeron Th (2018), Une maladie génétique? Les gènes expliquent 80% du tableau clinique, Dossier Autisme: le choc des

بالتوحد، في انتظار اكتشاف باقي الجينات، واكتشاف دورها والآليات التي تسيرها. وأصبح تحليل هذه الجينات يوفر فهماً أفضل للتوحد، وأجزمّت هذه التحليلات أن متوسط المسببات الجينية في اضطراب التوحد يقدر بأكثر من 80%، أما باقي العوامل فتقدر بحوالي 20%.

كما توصلت الدراسات السريرية والفحص الفسيولوجي العصبي للجهاز العصبي عن اضطرابات بيولوجية عصبية يمكنها أن تتدخل في تطور الاضطراب. و وجه اهتمام متزايد إلى الخلل في الطبيعة البيوكيميائية للدماغ، خاصة فيما يتعلق بجركات الكاتيكولامينات (السيروتونين والدوبامين على وجه الخصوص).

واتضح أيضاً وجود اختلافات في دماغ التوحديين، وحدد الباحثين شكل من أشكال التوحد يسمى "بالتوحد تضخم الدماغ" راجع إلى أن حجم الرأس والدماغ أكبر لدى الأشخاص المصابين بالتوحد مقارنة بأقرانهم. كما لاحظوا بأنها ميزة أكثر ندرة لدى الفتيات المصابات بالتوحد مقارنة بالذكور.

وسمح دمج بيانات الدماغ بأكمله في حالة التفاعل، على كشف الاختلافات بين المصابين بالتوحد وغيرهم. وتوصلت نتائج الأبحاث إلى تحديد الجينات المتحوّلة لدى التوحديين. كما كشفت تقنيات تصوير الدماغ عن العديد من التشوهات العصبية والخلل على مستوى المشابك العصبية، وسجلت أيضاً وجود شذوذات بنائية على مستوى الجهاز العصبي.

تتزايد حالياً الدلائل العلمية حول تدخل العوامل البيئية في زيادة خطر الإصابة بالتوحد، خاصة في تأثيرها على الأم الحامل وتعديل النشاط البيولوجي الدريقي والذي يؤثر بدوره على نمو دماغ الجنين. كما تزيد مضاعفات الحمل كارتفاع الضغط الدموي وداء السكري والنزيف داخل الرحم أثناء الحمل من خطر الإصابة بالتوحد لدى الأطفال.

وشكلت الفروق بين الجنسين في الإصابة بالتوحد لغزا لدى الباحثين، وعملوا على تقصي السببية، وقدموا العديد من التفسيرات، أبسطها أن بعض عوامل خطر التوحد تؤثر على الذكور فقط، كما تتمتع الاناث بتأثير وقائي، وأنهن محميات بيولوجياً من التوحد، وأكثر مقاومة للطفرات المرتبطة بالتوحد من الذكور. كما كشف البحث في الجينوم والمتغيرات الجينية على وجود خلل في الكروموزوم X لدى الذكور ما يشكل لديهم عامل خطر. ولأن الاناث يمتلكن نسخة ثانية، فإن لذلك تأثيراً وقائياً. كما أولى الباحثون في هذا المضمار اهتماماً خاصاً لجينات أوكسيداز أحادي الأمين كونها تتموضع على الكروموزوم X.

وعلى الرغم من التقدم الكبير الذي حققه التطور العلمي في مجال اضطرابات طيف التوحد، إلا أن الكثير من الغموض مازال يلغى. وقد يستغرق الأمر عدة عقود أخرى من البحث قبل أن يكون لدى المجتمع العلمي صورة دقيقة عن كيفية

- 34- Miron.O, Roth.D, Gabis.LV (2016), Prolonged auditory brainstem responses in infants with autism. *Autism Research*, vol 9(6), pp:689–695. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/aur.1561>
- 35- Gascon (2017)
- 36- Leblond, Delorme et Bourgeron, p: 50.
- 37- Demeneix Barbara (2018), Le rôle de l'environnement: Les pesticides et perturbateurs endocriniens aggravent le risque d'autisme, Dossier Autisme: le choc des découvertes en neurosciences, Cerveaux et psycho, n° 105, p: 66.
- 38- Ibid, pp: 66, 67.
- 39- Baghdadi, p: 61.
- 40- Maher. GM, Dalman.C, O'Keeffe.GW & al (2020), Association between Preeclampsia and Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Intergenerational Analysis, *Acta Psychiatr Scand*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acps.13180>
- 41- Furfaro Hannah (2019), The female protective effect, explained, *Spectrum, Autism Research News*. https://www.spectrumnews.org/news/female-protective-effect-explained/?fbclid=IwAR1ISsvAUTvPCO0YmUTg_MRNDDPypr1AMEzei0rFPpVdOBrd9Snx_uaq81WY
- 42- Sanders.SJ (2015), In search of factors that shield girls against autism, *Spectrum, Autism Research News*. <https://www.spectrumnews.org/opinion/in-search-of-factors-that-shield-girls-against-autism/>
- 43- Chakraborti et al, (2016)
- découvertes en neurosciences, Cerveaux et psycho, n° 105, pp: 49, 50.
- 18- Ibid, p: 50
- 19- Guang.S, Pang.N, Deng.X & al (2018), Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol 12, Article 470. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309163/?report=classic>
- 20- Bayraktar O. A, Bartels.T, Holmqvist.S & al (2020), Astrocyte Layers in the Mammalian Cerebral Cortex Revealed by a Single-Cell in Situ Transcriptomic Map, *Nature Neuroscience*, vol 23(4), pp: 500-509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203496/>
- 21- Dattaro.L (2020), New mapping technique reveals unexpected brain cell diversity, *Spectrum, Autism Research News*. <https://www.spectrumnews.org/news/new-mapping-technique-reveals-unexpected-brain-cell-diversity/>
- 22- Courchesne . E, Carper. R, Akshoomoff .N (2003), Evidence of Brain Overgrowth in the First Year of Life in Autism, *JAMA*, 290 (3), pp:337-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12865374/>
- 23- Amaral D.G, Li. D, Libero. L & al (2017), In Pursuit of Neurophenotypes: The Consequences of Having Autism and a Big Brain, *Autism Research*, vol 10(5), pp: 711-722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239961/>
- 24- Bonnet-Brilhaut.F, Rajerison T. A, Paillet .C & al (2018), Autism Is a Prenatal Disorder: Evidence From Late Gestation Brain Overgrowth, *Autism Research*, vol 11(12), pp: 1635-1642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485722/>
- 25- Marshall.M (2020), Autism's relationship to head size, explained, *Spectrum, Autism Research News*. <https://www.spectrumnews.org/news/autisms-relationship-to-head-size-explained/>
- 26- Dumas.G, Toro.R, Bourgeron Th, Delorme.R (2018), Dans le cerveau des autistes: à la base, une perturbation des synapses, Dossier Autisme: le choc des découvertes en neurosciences, Cerveaux et psycho, n° 105, p: 55.
- 27- Ibid, p: 58.
- 28- Chakraborti B, Verma D, Karmakar A & al (2016), Genetic variants of MAOB affect serotonin level and specific behavioral attributes to increase autism spectrum disorder (ASD) susceptibility in males, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol 71,3, pp:123-136. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027858461630104X?via%3Dihub>
- 29- Yarlagadda.A, Acharya.G, Kasaraneni.J & al (2019), Placental Barrier and Autism Spectrum Disorders: The Roles of Prolactin and Dopamine in the Developing Fetal Brain—Part II, *Innovations in clinical neuroscience*, 16 (11-12), pp: 36–39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006862/>
- 30- Sacco. R, Gabriele.S, Persico. AM (2015), Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol 234, Issue 2, pp: 239-251. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925492715300573>
- 31- Yang, H., Douglas.G, Monaghan, K. G & al (2015). De novo truncating variants in the AHD1 gene encoding the AT-hook DNA-binding motif-containing protein 1 are associated with intellectual disability and developmental delay, *Cold Spring Harbor, Molecular case studies*, 1(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850891/pdf/YangMCS000562.pdf>
- 32- Gascon Line (2017), autisme: hypothèses étiologiques, Montréal, Centre d'évaluation neuropsychologique et d'orientation pédagogique. <https://cenop.ca/troubles-comportement/troubles-spectre-autisme-tsa/autisme-hypotheses-etologiques.php>
- 33- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M & al (2008). Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry*, vol 23(4), pp: 289-299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765485>

كيفية الإستشهاد بهذا المقال حسب أسلوب APA :

حافري زهية غنية (2022)، مستجدات علمية حول السببية
الانثولوجية لاضطرابات طيف التوحد: فرضيات جينية،
نورويولوجية وبيئية، مجلة الأكاديمية للدراسات الاجتماعية
والإنسانية، المجلد 14، العدد 01، جامعة حسيبة بن بوعلي بالشلف،
الجزائر. ص ص : 106-117