خدیجه بابائی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی
کریم داداشی نوشهر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان سمنان، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی نویسنده مسئول
الهام رستمی پیرزمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، دانشکده پزشکی، گروه نانوتکنولوژی و بیوتکنولوژی
یاسین پناهی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی

نقش استرس اکسیداتیو در بیولوژی بیماری اوتیسم

اتیولوژی "اوتیسم" تاکنون ناشناخته مانده است. به هر روی، استرس اکسیداتیو در بیماری زایی دارای نقش مهمی دارد. عدم تعادل میان استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، باعث تولید بیش از حد رادیکال‌های زیان آور می‌شود. در این مقاله مروری سعی شده است اثر استرس اکسیداتیو روی متابولیت های سلولی در بیماری اوتیسم مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

اوتیسم، در قرن گذشته توسط روانپزشک اتریشی، دکتر لئو کانر (Leo Kanner) در سال ۱۹۴۳ میلادی شرح داده شد. او این اصطلاح را برای توصیف پسرانی به کار برد که از نظر اجتماعی منزوی بودند و دارای ارتباط کلامی ضعیف یا فاقد ارتباط کلامی بودند[۱]. پیش از این و در سال ۱۹۱۱ میلادی، اصطلاح اوتیسم توسط دکتر بلولر(Bleuler) برای توصیف بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی به کار رفته بود. اوتیسم از نظر لغوی به معنای در خود مانده ("autos" در زبان یونانی به معنای خود و "ism" به معنای گرایش است) است [۲].

بیماری اوتیسم براساس ویرایش چهارم DSM-IV-TR (راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی که توسط انجمن روان‌پزشکی آمریکا تهیه شده‌است) و ویرایش دهم ICD-۱۰ (طبقه‌بندی آماری بیماری‌ها که توسط سازمان بهداشت جهانی منتشر شده) به عنوان یک بیماری رفتاری دسته بندی می‌شود، که با نشانه های بالینی اساسی همانند کاستی در برقراری ارتباط با دیگران، واپس ماندگی در سخن گویی و وجود رفتارهای تکراری و کلیشه‌ای مشخص می‌شود [۲, ۳]. عقب افتادگی ذهنی یکی از تظاهرات بالینی مهم در کودکان مبتلا به اوتیسم است، به طوری که این بیماران تنها در ۵ درصد موارد دارای ضریب هوشی بالاتر از ۱۰۰ هستند [٤]. براساس دسته بندیDSM-IV-TR ، اوتیسم یکی از اختلالات رشدی فراگیر (PDD) است. این اختلالات شامل ۵ بیماری اوتیسم، آسپرگر، سندروم Rett، سندروم Heller یا CDD و سندروم PDD-NOS است [۵, ٦]. مفهوم امروزی PDD بر اساس کارهای M. Rutter، I. Kolvin و D. Kohen در دهه ۱۹٦۰ پایه‌ریزی شده است [۷]. اختلالات گسترده طیف اوتیسم (ASD) که زیر مجموعه‌ای از اختلالات PDD است، به مجموعه‌ای از اختلالات رفتاری اطلاق می‌شود که علائم بیماری اوتیسم را نشان می‌دهد. از جمله اختلالات گسترده طیف اوتیسم می‌توان به اوتیسم، آسپرگر و PDD-NOS اشاره کرد. علائم ASD می‌تواند حالت‌های خفیف تا بسیار شدید بیماری را در بر بگیرد که از این علائم می‌توان به ناتوانی شدید ذهنی و کلامی و نیز اختلال در برقراری ارتباط اجتماعی (حتی در مواردی با وجود کارایی نسبتاً بالا) و رفتارهای تکراری اشاره نمود [۵].

از طرف دیگر، اختلالات اوتیسم را می‌توان به دو دسته کلی اوتیسم سندرومی (اوتیسم ثانویه) و اوتیسم غیر سندرومی (اوتیسم اولیه یا ایدیوپاتیک) طبقه‌بندی کرد [۸, ۹]. اوتیسم سندرومی یا ثانویه در اثر عوامل مشخصی ایجاد می‌شود که از این عوامل می‌توان به اختلالات ژنتیکی (سندرم فراژیل X، نوروفیبروماتوز، توبرواسکلروزیس، فنیل‌کتونوری درمان نشده، سندرم انجلمن و سندرم داون)، نوآرایی‌های نوظهور کروموزومی (مضاعف شدگی ناحیه 15q11-13 مادری، حذف کروموزومی 2q37، 7q31، 22q11 و ریز حذف‌های کروموزوم 22q11.2) و رخدادهای نادر محیطی (نقص سیستم عصبی مرکزی پیش از تولد توسط روبلا یا

سایتومگالوویروس و مواجهه با والپروئیک اسید یا تالیدومایدقبل از تولد) اشاره کرد [۸]. در حالی که، اوتیسم اولیه یا غیر سندرومی بدون وجود ناهنجاری‌های قبلی بروز می‌کند و فرد مبتلا اختلال بارز دیگری ندارد [۹].

استرس اکسیداتیو

تاکنون علت مشخصی برای بروز اختلال اوتیسم رو نشده است. به هر روی، پژوهش های گسترده در زمینه علت شناسی اختلال اوتیسم گویای این است که همگامی میان فاکتورهای محیطی و فاکتورهای ژنتیکی نقش بسیار چشمگیری را در پیدایش این نارسایی دارد. یکی از عواملی که می‌تواند به عنوان میانجی بین دو عامل محیط و ژنتیک نقش مهمی را بازی کند استرس اکسیداتیو است [۱۰].

در بررسی های انجام شده در زمینه ی پاتولوژی اوتیسم، نشان داده شده که استرس اکسیداتیو با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) یکی از فاکتورهای عمده دخیل در این بیماری است [۱۱]. رادیکال‌های آزاد اکسیژن، اشکال احیا شده مولکول‌های O_2 اتمسفری است. این مولکول‌ها بیشتر از برانگیخته شدن شکل منفرد اکسیژن (O_2^1) یا از انتقال یک، دو یا سه الکترون به O_2 تشکیل می‌شوند، که به ترتیب موجب ایجاد رادیکال سوپراکسید (O_2^-)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) یا رادیکال هیدروکسیل (OH^-) می‌شود. بر خلاف اکسیژن اتمسفری، مولکول‌های ROS قادر به اکسیداسیون نامحدود انواع اجزای سلولی بوده و می‌توانند منجر به تخریب اکسیداتیو سلول شود [۱۲-۱۵]. رادیکال‌های آزاد به صورت طبیعی در فرایندهای فیزیولوژیکی تولید می‌شود و تقریباً در همه مسیرهای سیگنالی فرآیندهای سلولی، از جمله مسیرهای رشد و تکوین جانوران شرکت می‌کنند [۱۶, ۱۷]. در شرایط نرمال، تعادل پویایی میان تولید مولکول‌های ROS و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی وجود دارد و در صورت از دست رفتن این تعادل، سلول دچار استرس اکسیداتیو می‌شود [۱۸].

لیپیدها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک در معرض آسیب اکسیداتیو است و چندین روش برای اندازه‌گیری مواد زائد اکسایشی در نمونه‌های خون، ادرار، تنفس و بافت‌های مختلف ابداع شده است [۱۹]. همانطور که پژوهش ها نشان می دهد، بافت مغز ظرفیت آنتی‌اکسیدانی محدودی برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد دارد، از طرفی دیگر به مقادیر بالای لیپید، آهن و انرژی نیازمند است بنابراین همه این عوامل باعث می شود بافت مغز آسیب پذیری بیشتری برای استرس اکسیداتیو از خود نشان دهد. سلول های نورونی مغز اولین سلول‌هایی است که تحت تأثیر رادیکال‌های آزاد اکسیژن قرار می‌گیرد [۲۰] و چون مغز کودکان در مقایسه با بزرگسالان دارای ظرفیت آنتی اکسیدانی پایین‌تری است، کودکان حساسیت بیشتری نسبت به استرس اکسیداتیو دارند [۲۱]. بنابراین، می توان گفت که این عوامل سبب آسیب پذیری بالای سلول‌های مغزی در کودکان مبتلا به اوتیسم و بروز علائم بالینی مرتبط با آن می‌شود.

افزون بر این، سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (مانند گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز) در بیماران مبتلا به اوتیسم کاهش چشمگیری نشان داده، که این امر منجر به تغییرات وسیع در سلول‌های مغزی بیماران می‌شود [۲۲]. به طوری که، در مغز افراد اوتیسمی میزان ۸-هیدروکسی گوانوزین (۸-OH-dG) [۲۳] در سطح DNA افزایش می‌یابد و همچنین افزایش سطح ۳-نیتروتیروزین (۳-NT) [۲٤] منجر به از دست رفتن عملکرد پروتئین‌ها، تجمع پروتئین‌ها و یا تجزیه آنها می‌شود [۲۵].

شواهد روز افزون حاکی از آن است که استرس اکسیداتیو در پیشرفت و ظهور علائم کلینیکی بیماری اوتیسم نقش دارد [۱۹, ۲٦]. در واقع، استرس اکسیداتیو در پاتوژنز سایر بیماری‌های عصبی همانند: اسکیزوفرنی [۲۷, ۲۸]، اختلال افسردگی ماژور [۲۹] و اختلالات اضطرابی مانند اختلال پانیک [۳۰] نیز شرکت می‌کند.

افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در اختلال اوتیسم

پژوهش ها نشان داده است که پراکسیداسیون لیپید در پلاسمای بیماران مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است [۲٦, ۳۱]. پراکسیداسیون لیپیدی، واکنشی زنجیره‌ای بین اسیدهای چرب اشباع نشده و ROS است که در آن پراکسیدهای لیپیدی و پلی‌مرهای هیدروکربنی به وجود می‌آید که هر دو برای سلول بسیار سمی است [۳۲]. مالون‌دی‌آلدهید (MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده و استرهای مربوطه بوده و به عنوان نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی استفاده می‌شود [۳۳]. پژوهش ها نشان داده است که در

کودکان مبتلا به اوتیسم میزان MDA نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بوده و این بیانگر پراکسیداسیون لیپیدی در این بیماران است [۳۱].

تغییر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در اختلال اوتیسم

پژوهش ها انجام شده در زمینه آنزیم‌های مقابله کننده با آسیب‌های ناشی از مولکول‌های ROS نشان داده‌است که در بیماران دچار به اوتیسم، این آنزیم‌ها دچاریکسری دگرگونی ها می‌شوند. برای نمونه، در بیماران دچار به اوتیسم در سنجش با گروه کنترل، فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در پلاسما [۳۱, ۳٤, ۳۵] و اریتروسیت‌ها [۳٤, ۳٦] کاهش چشمگیری را نشان داده و سطح گلوتاتیون تام پلاسما نیز کاهش یافته بود [۳۷]. البته سطح آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در اوتیسم وابسته به سن است [۳۱]. برخلاف این پژوهش ها، بررسی دیگری در عربستان سعودی افزایش سطح فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و سوپر اکسیددیسموتاز را در اوتیسم گزارش کرده است [۳۸]. همچنین، فعالیت آنزیم‌های کاتالاز [۳۵, ۳۹] و سوپراکسید دیس موتاز [۳۱, ۳٤, ۳۵] نیز در اریتروسیت بیماران مبتلا به اوتیسم نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. سلنوآنزیم، یک آنزیم وابسته به سلنیوم بوده، که نقش مهمی را برای تداوم شرایط احیاء درون سلولی به ویژه در بافت مغز ایفا می‌کند. سلنوآنزیم‌ها یکی از ۲۵ خانواده‌ای از آنزیم‌های منحصر به فرد ژنتیکی است که چندین نقش را برای جلوگیری و خنثی کردن آسیب‌های اکسیداتیو در مغز و بافت‌های نورواندوکرین بازی می‌کند. همچنین، می توان یکی از دلایل آسیب اکسیداتیو در کودکان مبتلا به اوتیسم را اختلال در فعالیت سلنوآنزیم‌ها در نظر گرفت [٤۰].

تغییر در متابولیسم متیلاسیون

افزون بر حضور استرس اکسیداتیو در کودکان مبتلا به اوتیسم، این کودکان شواهدی دال بر وجود اختلال در الگوی متیلاسیون را نیز نشان می‌دهند که ممکن است در اثر مواجهه با متابولیسم تغییر یافته گوگرد بروز یابد [٤۱]. متابولیسم متیلاسیون، پیوند مستقیمی با سنتز گلوتاتیون (GSH) از هموسیستئین و سیستئین دارد. متیونین برای سنتز S-آدنوزیل متیونین (SAM)، که عامل اصلی متیل دهنده برای تمام واکنش‌های متیلاسیون سلولی است، ضروری است. حاصل واکنش متیل ترانسفرازی، تولید S-آدنوزیل هموسیستئین (SAH) بوده که سرانجام به هموسیستئین و آدنوزین متابولیزه می‌شود[٤۲]. سطح S-آدنوزیل میتونین در کودکان مبتلا به اوتیسم در مقایسه با کودکانی که وضعیت عصبی طبیعی دارند، بسیار کم است [۳۵, ٤۳]. نسبت SAM/SAH که کاهش آن به عنوان علامتی برای ناکارآمدی متیلاسون است در کودکان مبتلا به اوتیسم نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است [۳۷, ٤۳, ٤٤]. بنابراین، نسبت SAM/SAH، ظرفیت متیلاسیون را نشان می‌دهد و ظرفیت کاهش یافته متیلاسیون، ویژگی اوتیسم است [۲۳].

متابولیسم غیر طبیعی فلزات سنگین در اوتیسم

سرولوپلاسمین (پروتئین انتقال دهنده مس) و ترانسفرین (پروتئین انتقال دهنده آهن) از پروتئین‌های آنتی‌اکسیدان اصلی هستند که در چندین بافت، به ویژه مغز سنتز می‌شوند [٤۵, ٤٦]. در بیماران مبتلا به اوتیسم نشان داده شده است که سطح پلاسمایی ترانسفرین و سرولوپلاسمین نسبت به گروه کنترل کاهش دارد [۲٦, ٤۷]. افزون بر این، دیده شده است که بین سطوح کاهش یافته این پروتئین‌ها و کاهش مهارت‌های زبانی بیماران اوتیسمی در درجات بالا، ارتباط وجود دارد [۲٦]. این تغییرات می‌تواند موجب متابولیسم غیرطبیعی آهن و مس گردد که ممکن است در پاتولوژی اوتیسم نقش داشته باشد. در واقع، برخی از پژوهش ها نسبت تغییر یافته Cu/Zn در سرم بیماران مبتلا به اوتیسم را نشان داده‌اند [۱۹]. همچنین، پژوهش ها حاکی از این است که سطح سلنیوم (Se) نیز در گلبول‌های قرمز بیماران مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل کمتر است [٤۸]. عنصر سلنیوم به عنوان جزء کلیدی انواعی از آنزیم‌ها از جمله آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز بوده و سطوح کاهش یافته آن و آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در بیماران مبتلا به اوتیسم [۳٤] میتواند زمینه را برای پراکسیداسیون لیپیدی فراهم کند.

افزایش اکسید نیتریک در اوتیسم

یکی دیگر از رادیکال‌های آزاد سمی نیتریک اکسید است که قادر است با آنیون سوپراکسید واکنش داده و آنیون‌های سمی پروکسی‌نیترات را تولیدکند[۱۹].

نیتریک اکسید به عنوان یک فاکتور که در توسعه و عملکرد سیستم عصبی مرکزی نقش دارد، شناخته شده است. نیتریک اکسید می‌تواند به آزادسازی نوروترانسمیترها [٤٩]، رشد نورونی [٥٠]، تشکیل سیناپس‌ها [٥١] و شکل‌گیری حافظه و یادگیری [٥٢] کمک کند. مطالعه انجام شده در سال ٢٠٠٣ توسط دکتر Sogut و همکاران، نشان داد که سطح نیتریک اکسید در گلبول‌های قرمز بیماران اوتیسمی افزایش یافته بود. این پدیده احتمالاً به خاطر فعال شدن آنزیم نیتریک اکسید در بیماران مبتلا به اوتیسم است [٥٣]. سطوح افزایش یافته نیتریک اکسید در پلاسمای بیماران اوتیسمی نیز گزارش شده است [٥٤, ٥٥].

افزایش اکسید گزانتین در اوتیسم

گزانتین اکسید یک پرو-اکسیدان اندوژن است که در هنگام تبدیل گزانتین به یوریک اسید رادیکال‌های سوپراکسید تولید می‌کند [٥٦]. یکی از منابع رادیکال آنیونی (O_2^-) آنزیم گزانتین اکسیداز است [٣٨]. فعالیت افزایش یافته گزانتین اکسید در اریتروسیت‌های بیماران مبتلا به اوتیسم گزارش داده شده است [٣٩].

اختلال عملکردی میتوکندری و متابولیسم غیرطبیعی انرژی در اوتیسم

نشانگان بالینی برآمده از چالش های میتوکندریایی مانند تخریب DNA میتوکندری [٥٧]، می‌تواند به عنوان ویژگی بیماران مبتلا به اوتیسم در نظر گرفته شود [٥٨, ٥٩]. افزون بر این، درصد بالای شیوع اوتیسم در افراد دارای اختلال میتوکندریایی بالاتر از گروه کنترل است [٦٠]. با این حال، درصد بسیار کمی از کودکان مبتلا به اوتیسم، اختلال در میتوکندری دارند [٦١]. بنابراین، هیچ تضمینی مبنی بر رابطه مستقیم بین اوتیسم، استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی وجود ندارد [٦٢]. استرس اکسیداتیو میتوکندری را هدف قرار داده و باعث اختلال در عملکرد زنجیره تنفسی می‌شود [٦٣].

در متابولیسم اکسیداتیو و تولید انرژی در میتوکندری‌ها مولکول‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن در بدن تولید می‌شود [٦٤]. فسفریلاسیون اکسیداتیو درون میتوکندری‌ها منجر به تولید آنیون سوپر اکسید می‌شود، در حالی که اکسیداسیون آنزیمی آمین‌های بیوژنیک توسط MAO در غشای خارجی میتوکندری‌ها تولید H_2O_2 می‌کند. میتوکندری‌های آسیب دیده، نه تنها اکسیدان‌های بیشتری تولید می‌کنند بلکه نسبت به استرس اکسیداتیو نیز آسیب‌پذیرتر می‌شوند [٦٥].

در چندین بررسی بیوشیمیایی، آناتومیکی و رادیوگرافی عصبی، نشان داده‌شده که متابولیسم انرژی در مغز بیماران مبتلا به اوتیسم غیر طبیعی است [٦٦, ٦٧]. نقص در کارنیتین نیز همراه با اندازه های افزایش یافته لاکتات، آلانین و آمونیوم در این بیماران گزارش شده است. این یافته‌ها بیانگر نقص عملکردی میتوکندری در بیماران مبتلا به اوتیسم هستند [٦٨].

همچنین مطالعه بر روی آنزیم‌های میتوکندریایی نیز حاکی از نقص عملکرد میتوکندری و آنزیم‌های آن در این بیماران است. به عنوان مثال، فعالیت آنزیم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید اکسیداز (NADH) در میتوکندری‌های لنفوسیت‌های بیماران مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است[٦٩]. از طرف دیگر، افزایش سطح پیروات پلاسما در خون این بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است که حاکی از کاهش فعالیت آنزیم پیروات دهیدروژناز میتوکندریایی در این بیماران است [٦٩]. همچنین، بیماران مبتلا به اوتیسم در مقایسه با گروه کنترل هیدروژن پراکسید بیشتری نیز تولید می‌کنند که به نوبه خود می تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود [٦٩].

بحث و نتیجه‌گیری

شواهد بسیاری مبنی بر افزایش استرس اکسیداتیو در بیماری اوتیسم وجود دارد. اما رویهمرفته افزایش استرس اکسیداتیو در اوتیسم می تواند در اثر: الف) افزایش تولید پرو- اکسیدانت‌های طبیعی درون زاد همانند نیتریک اکساید، گزانتین اکسیداز و هموسیستئین یا پرواکسیدانت‌های محیطی، ب) کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها همانند: سروپلاسمین، ترانسفرین، سوپراکساید دیس موتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و گلوتاتیون احیاء شده و یا ج) در اثر هر دو مورد الف و ب رخ دهد. کاهش سطح سرمی سروپلاسمین و ترانسفرین در اوتیسم نشان می‌دهد که متابولیسم آهن و مس نیز ممکن است در اوتیسم دچار اختلال یا نقص شده باشد. افزایش استرس اکسیداتیو میتواند باعث خطر آسیب به غشای لیپیدی، اختلال در عملکرد میتوکندری، التهاب و تضعیف سیستم ایمنی شود.

این نارسایی‌ها می تواند مایه‌ی تشدید نارسایی های رفتاری، اختلال خواب و نارسایی های گوارشی در بیماران مبتلا به اوتیسم شود. نتایج اولیه برخی آزمایش‌های بالینی، حاکی از آن است که بهبود رفتاری و اختلالات خواب و گوارشی در بیماران مبتلا به اوتیسم، که تحت درمان با آنتی‌اکسیدان‌هایی همانند: ویتامین D و یوبیکوئینول (Ubiquinol) قرار گرفته بودند، مشاهده شده است [۷۰–۷۲].

شماری از پژوهش‌ها، از راه استفاده از بیومارکرهای محیطی، پیوند استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی در افراد مبتلا به اوتیسم را نشان داده‌اند [۷۳–۷۷]. افزون بر آن، تعدادی از پژوهش ها نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو و اختلال میتوکندریایی با مسیرهای سیگنالی مغز افراد مبتلا به اوتیسم ارتباط دارد [۷۸–۸۰]. بنابراین، می‌توان چنین نتیجه گرفت که اگرچه اوتیسم از راه بررسی رفتاری تشخیص داده می‌شود، و به عنوان یک اختلال روانی در نظر گرفته می‌شود، اما، بررسی های واپسین به ناهنجاری‌های فیزیکی در اوتیسم اشاره دارد و نشان می‌دهد اوتیسم دارای اساس بیولوژیکی واضح با ویژگی مشخص بالینی است.

منابع:

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Acta Paedopsychiatr. 1968;35(4):100-36.
2. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood autism and associated comorbidities. Brain Dev. 2007;29(5):257-72.
3. Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, Duku E, Bryson S, Roberts W, Goldberg J, Mahoney W. Structure of the autism symptom phenotype: A proposed multidimensional model. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(2):188-96.
4. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 10:3-8.
5. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. J Child Psychol Psychiatry. 2009;50(1-2):108-15.
6. Volkmar FR. Handbook of autism and pervasive developmental disorders. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2005.
7. Mercadante MT, Van der Gaag RJ, Schwartzman JS. [Non-autistic pervasive developmental disorders: Rett syndrome, disintegrative disorder and pervasive developmental disorder not otherwise specified]. Rev Bras Psiquiatr. 2006;28 Suppl 1:S12-20.
8. Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. J Med Genet. 2009;46(1):1-8.
9. Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. Trends Neurosci. 2006;29(7):349-58.
10. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. Dialogues Clin Neurosci. 2012;14(3):281-92.
11. Chauhan A, Chauhan V, Brown T. Autism: oxidative stress, inflammation, and immune abnormalities: CRC Press; 2009.
12. Asada K. Production and scavenging of active oxygen in photosynthesis. Photoinhibition. 1987.
13. Dat J, Vandenabeele S, Vranová E, Van Montagu M, Inzé D, Van Breusegem F. Dual action of the active oxygen species during plant stress responses. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2000;57(5):779-95.
14. Asada K. The water-water cycle in chloroplasts: scavenging of active oxygens and dissipation of excess photons. Annual review of plant biology. 1999;50(1):601-39.
15. Hammond-Kosack KE, Jones J. Resistance gene-dependent plant defense responses. The Plant Cell. 1996;8(10):1773.
16. D'Autréaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(10):813-24.
17. Covarrubias L, Hernández-García D, Schnabel D, Salas-Vidal E, Castro-Obregón S. Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? Developmental biology. 2008;320(1):1-11.
18. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood—in health and disease states. Clinical Nutrition. 2004;23(1):3-11.
19. McGinnis W. Oxidative stress in autism. Alternative therapies in health and medicine. 2004;10(6):22.
20. Perry SW, Norman JP, Litzburg A, Gelbard HA. Antioxidants are required during the early critical period, but not later, for neuronal survival. Journal of neuroscience research. 2004;78(4):485-92.
21. Ono H, Sakamoto A, Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects. Clinica chimica acta. 2001;312(1):227-9.
22. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. Pathophysiology. 2006;13(3):171-81.
23. Melnyk S, Fuchs GJ, Schulz E, Lopez M, Kahler SG, Fussell JJ, Bellando J, Pavliv O, Rose S, Seidel L. Metabolic imbalance associated with methylation dysregulation and oxidative damage in children with autism. Journal of autism and developmental disorders. 2012;42(3):367-77.
24. Sajdel-Sulkowska E, Lipinski B, Windom H, Audhya T, McGinnis W. Oxidative stress in autism: elevated cerebellar 3-nitrotyrosine levels. Am J Biochem Biotechnol. 2008;4:73-84.
25. Ghezzi P, Bonetto V. Redox proteomics: identification of oxidatively modified proteins. Proteomics. 2003;3(7):1145-53.
26. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin-the antioxidant proteins. Life sciences. 2004;75(21):2539-49.
27. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008;11(6):851-76.
28. Abdalla D, Monteiro H, Oliveira J, Bechara E. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. Clinical Chemistry. 1986;32(5):805-7.
29. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. Journal of affective disorders. 2001;64(1):43-51.