



גורמי סיכון לאוטיזם

עידן מנשה

ביה"ס לבריאות הציבור

המרכז הלאומי לחקר אוטיזם

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב





Regional database

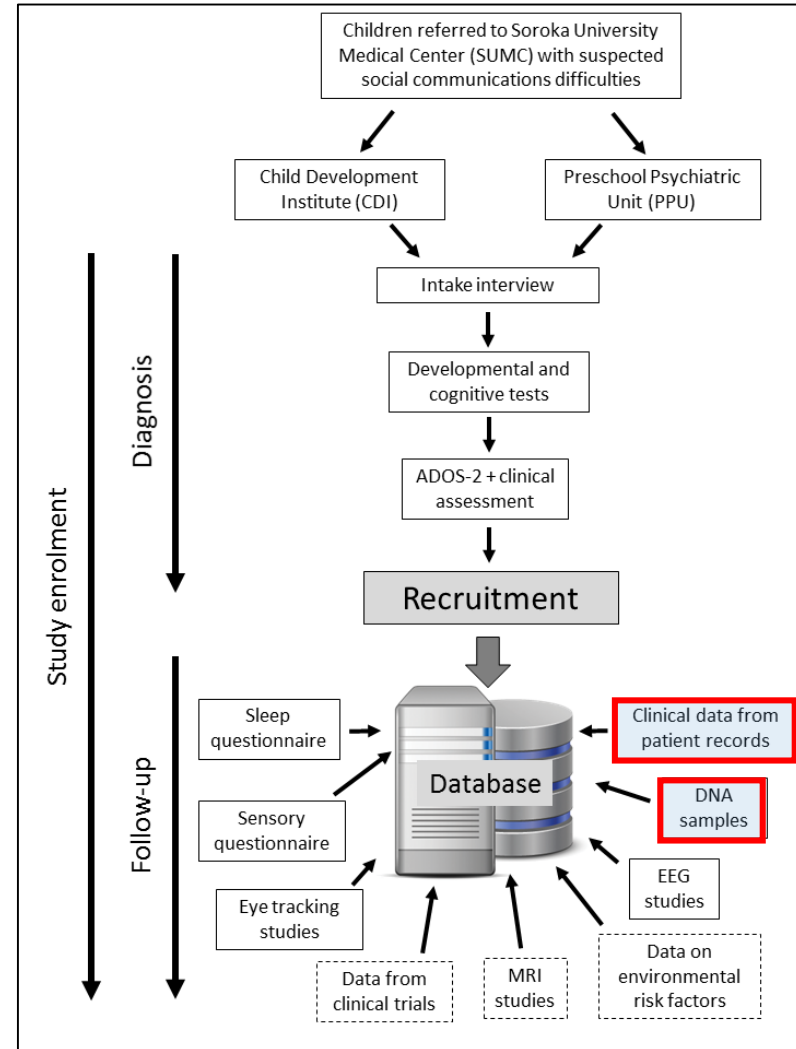
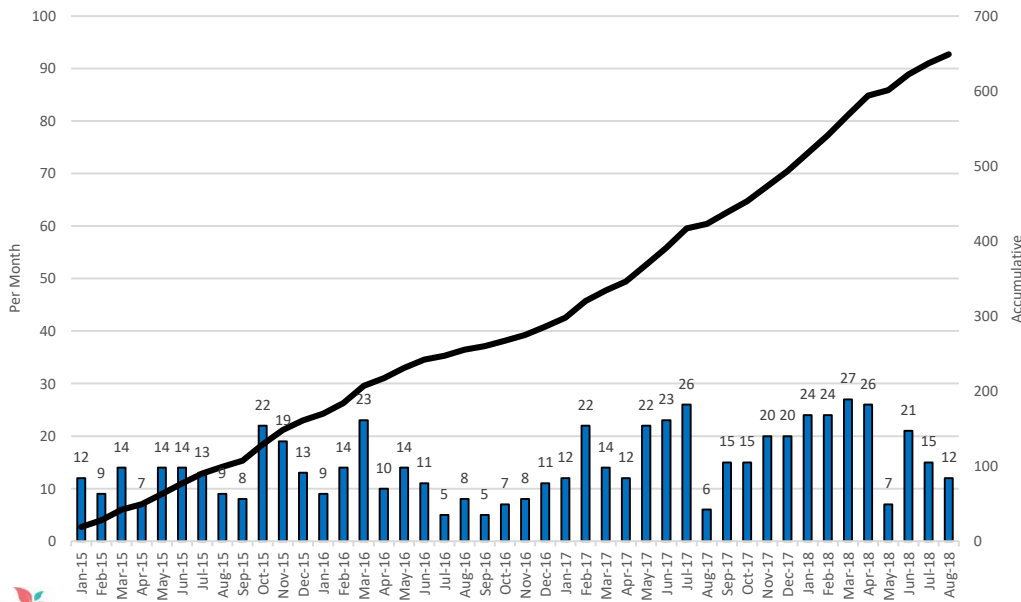
J Autism Dev Disord (2017) 47:2918–2926
DOI 10.1007/s10803-017-3207-0



BRIEF REPORT

Brief Report: The Negev Hospital-University-Based (HUB) Autism Database

Gal Meiri¹ · Ilan Dinstei^{2,3,4} · Anlyna Michaelowski⁵ · Hagit Flusser⁵ · Michal Ilan^{1,2} · Michal Faroy⁵ · Asif Bar-Sinai^{1,2} · Liora Manelis^{1,2} · Dana Stolowicz^{1,2} · Lili Lea Yosef^{1,6} · Nadav Davidovitch⁷ · Hava Golan^{4,8} · Shosh Arbelle¹ · Idan Menashe^{4,6}





גנטיקה

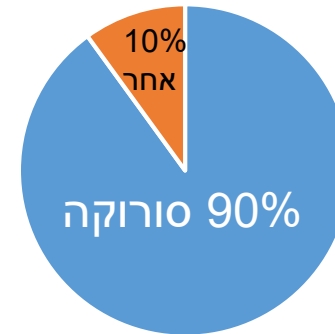


סביבה

התמקדות בגורמי סיכון בהריון ובלידה

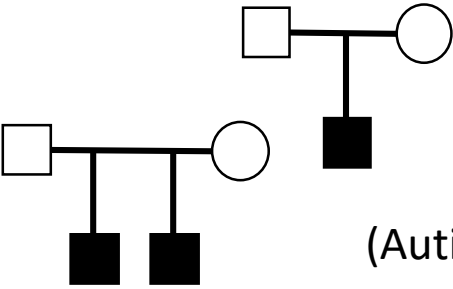
מתוך תיקים רפואיים

מקום לידה



ריצוף אקסומי של משפחות

(Autism sequencing consortium)





- ההיריון והלידה הם תקופות זמן קריטיות בהם חשיפה לגורמים שונים עלולה להעלות את הסיכון להולדת ילד עם אוטיזם





Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis *Gardener et al 2011*

Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism A meta-analysis

Chengzhong Wang, MD, Hua Geng, MD, Weidong Liu, MD*, Guiqin Zhang, MD*

2017

TABLE 2 Me

Perinatal and Neonatal Risk Factor	Number of Studies	Relative Risk (95% CI)	P value
Labor			
Prolonged labor	6-, 1 ↑	1.32 (0.84–2.07)	.17
Induced or augmented labor	6-, 1 ↑	1.36 (0.87–2.13)	.81
Precipitous labor	8-, 3 ↑, 1 ↓	1.26 (0.99–1.60)	.06
Premature labor	8-, 3 ↑, 1 ↓	1.26 (0.99–1.60)	.06
Delivery procedures			
Anesthesia (7)	6-, 1 ↑	1.32 (0.84–2.07)	.17
General anesthesia (3)	6-, 1 ↑	1.36 (0.87–2.13)	.81
Cesarean section (12)	8-, 3 ↑, 1 ↓	1.26 (0.99–1.60)	.06
Emergency Cesarean (4)	8-, 3 ↑, 1 ↓	1.04 (0.60–1.78)	.03
Elective Cesarean (2)	8-, 3 ↑, 1 ↓	1.40 (0.75–2.62)	.04
Vacuum, forceps, or assisted vaginal (14)	13-, 1 ↑	1.12 (0.95–1.32)	.37
Forceps (7)	13-, 1 ↑	1.16 (0.94–1.43)	.94
Vacuum extraction (2)	13-, 1 ↑	0.85 (0.43–1.69)	.77
Presentation			
Abnormal presentation (15)	10-, 5 ↑	1.44 (1.07–1.94)	.08
Breech (4)	10-, 5 ↑	1.81 (1.21–2.71)	.22
Other perinatal factors			
Cord complications (14)	13-, 1 ↑	1.50 (1.00–2.24)	.15
Amniotic fluid not clear or meconium staining (6)	3-, 2 ↑, 1 ↓	0.82 (0.25–2.69)	.06
Fetal distress (4)	3-, 1 ↑	1.52 (1.09–2.12)	.32
Birth injury or trauma (6)	6-	4.90 (1.41–16.94)	.31
Twins or multiple birth (10)	7-, 3 ↑	1.77 (1.23–2.55)	.01
Maternal hemorrhage (4)	3-, 1 ↑	2.39 (1.35–4.21)	.58

מהו ההסבר לקשר בין ניתוח קיסרי לאוטיזם?

Factor	Number of Studies	Relative Risk (95% CI)	P value
Father's race: Asian	38, 40, 41	10,742,662 RR=1.39, 95% CI: 1.32, 1.47	P<.001
Gestational hypertension	26, 27, 31, 33, 34	145,782 RR=1.33, 95% CI: 1.14, 1.56	P<.001
Gestational diabetes	26, 27, 31, 33, 35	352,490 RR=1.49, 95% CI: 1.18, 1.89	P=.001
Maternal education college graduate+	37, 38, 41, 42	6,598,858 RR=1.58, 95% CI: 1.33, 1.88	P<.001
Paternal education college graduate+	37, 38, 41, 42	6,598,858 RR=1.54, 95% CI: 1.28, 1.87	P<.001
Threatened abortion	26, 28, 29, 33	2,249 RR=2.28, 95% CI: 1.63, 3.19	P<.001
Antepartum hemorrhage	26, 27, 29, 31	134,060 RR=1.49, 95% CI: 1.09, 2.02	P=.011
Exposure to cigarette smoking	26-28, 30, 31, 33-35, 39	522,891 RR=1.02, 95% CI: 0.88, 1.19	P=.792
Urinary infection	26, 29, 30	89,556 RR=0.95, 95% CI: 0.70, 1.30	P=.767
Mother's race: black	37, 38, 40, 41	100,997,260 RR=1.00, 95% CI: 0.72, 1.39	P=.983
Father's race: black	37, 38, 40, 41	100,997,260 RR=0.92, 95% CI: 0.66, 1.29	P=.639
Mother's race: hispanic	37, 38, 40, 41	100,997,260 RR=0.88, 95% CI: 0.67, 1.15	P=.343
Father's race: hispanic	37, 38, 40, 41	100,997,260 RR=0.86, 95% CI: 0.67, 1.10	P=.221
Mother's country of birth outside Europe and North America	27, 32	48,258 RR=1.29, 95% CI: 0.38, 4.35	P=.678
Perinatal risk factors			
Caesarian delivery	27-29, 31, 33, 35, 39	436,891 RR=1.30, 95% CI: 1.15, 1.48	P<.001
Gestational age < 36 wk	27, 28, 30-35, 38, 39	6,489,081 RR=1.31, 95% CI: 1.16, 1.48	P<.001
Parity ≥ 4	27, 34, 35, 37-41	11,302,270 RR=0.73, 95% CI: 0.66, 0.81	P<.001
Spontaneous labor	31, 35	349,761 RR=0.93, 95% CI: 0.89, 0.96	P<.001
Induced labor	31, 35	349,761 RR=1.11, 95% CI: 1.04, 1.20	P=.002
No labor	31, 35	349,761 RR=1.23, 95% CI: 1.09, 1.39	P=.001
Breech presentation	29, 33-35	9893 RR=1.47, 95% CI: 1.23, 1.76	P<.001
Preeclampsia	29, 30, 35	8118 RR=1.50, 95% CI: 1.04, 2.18	P=.031
Fetal distress	29, 34	4611 RR=1.40, 95% CI: 1.11, 1.76	P=.004
Umbilical cord around neck	28, 29	4581 RR=1.87, 95% CI: 0.56, 6.19	P=.306
Premature membrane rupture	28, 29	4581 RR=2.30, 95% CI: 0.38, 14.11	P=.367





נתונים מההיריון והלידה של כ 350 ילדים עם אוטיזם, 120 ילדים עם בעיות התפתחות אחרות, ו-2260 ביקורות (ילדים ללא שום בעיה נירולוגית או התפתחותית) שזווגו לילדים בקבוצות אלו על בסיס גיל, מין ומוצא אתני נלקחו ממאגר הנתונים של חטיבת המיילדות וגניקולוגיה בבי"ח סורוקה.



כ 350 ילדים

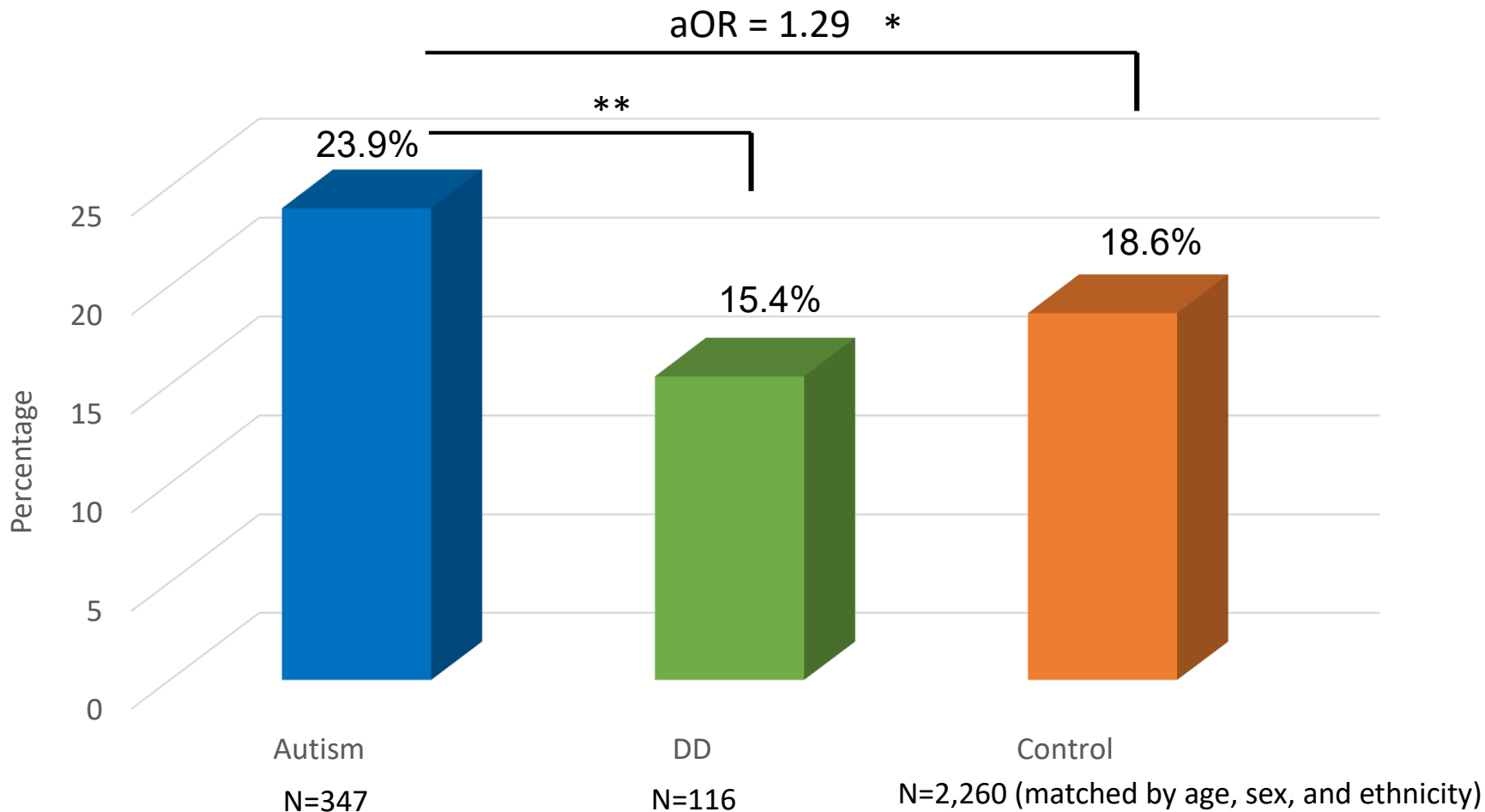


מאות משתנים על ההיריון והלידה

ניתוח קיסרי קשור לעלייה של כ-30% בסיכון לאוטיזם

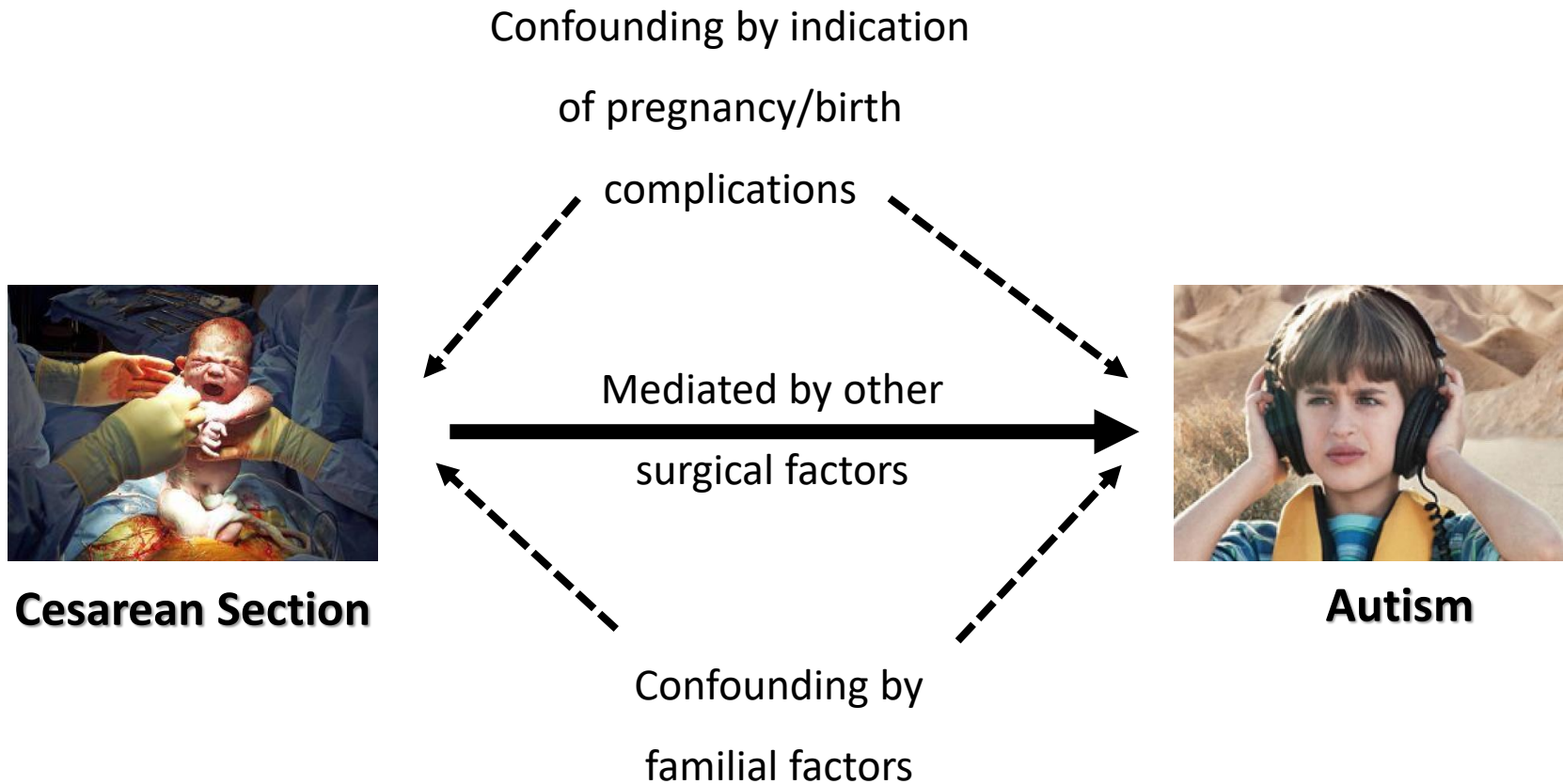


ניתוח קיסרי נפוץ יותר בלידות של ילדים שאובחנו עם אוטיזם לעומת ילדים עם התפתחות תקינה, וילדים עם בעיות התפתחות אחרות



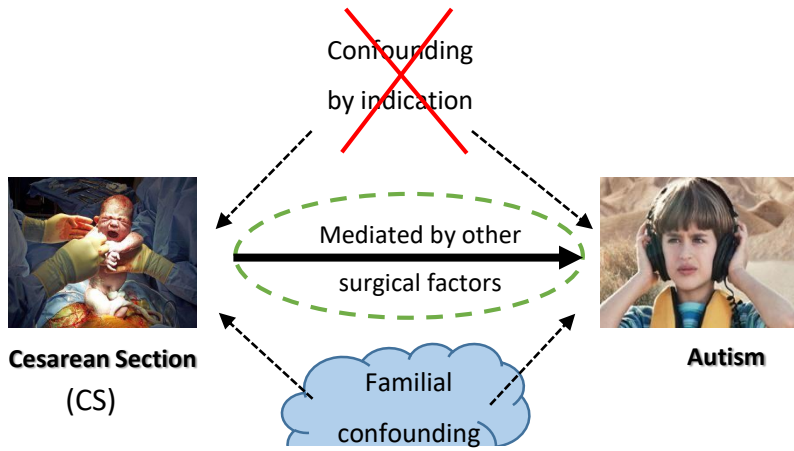


גורמים היכולים להסביר את הקשר בין ניתוח קיסרי לאוטיזם





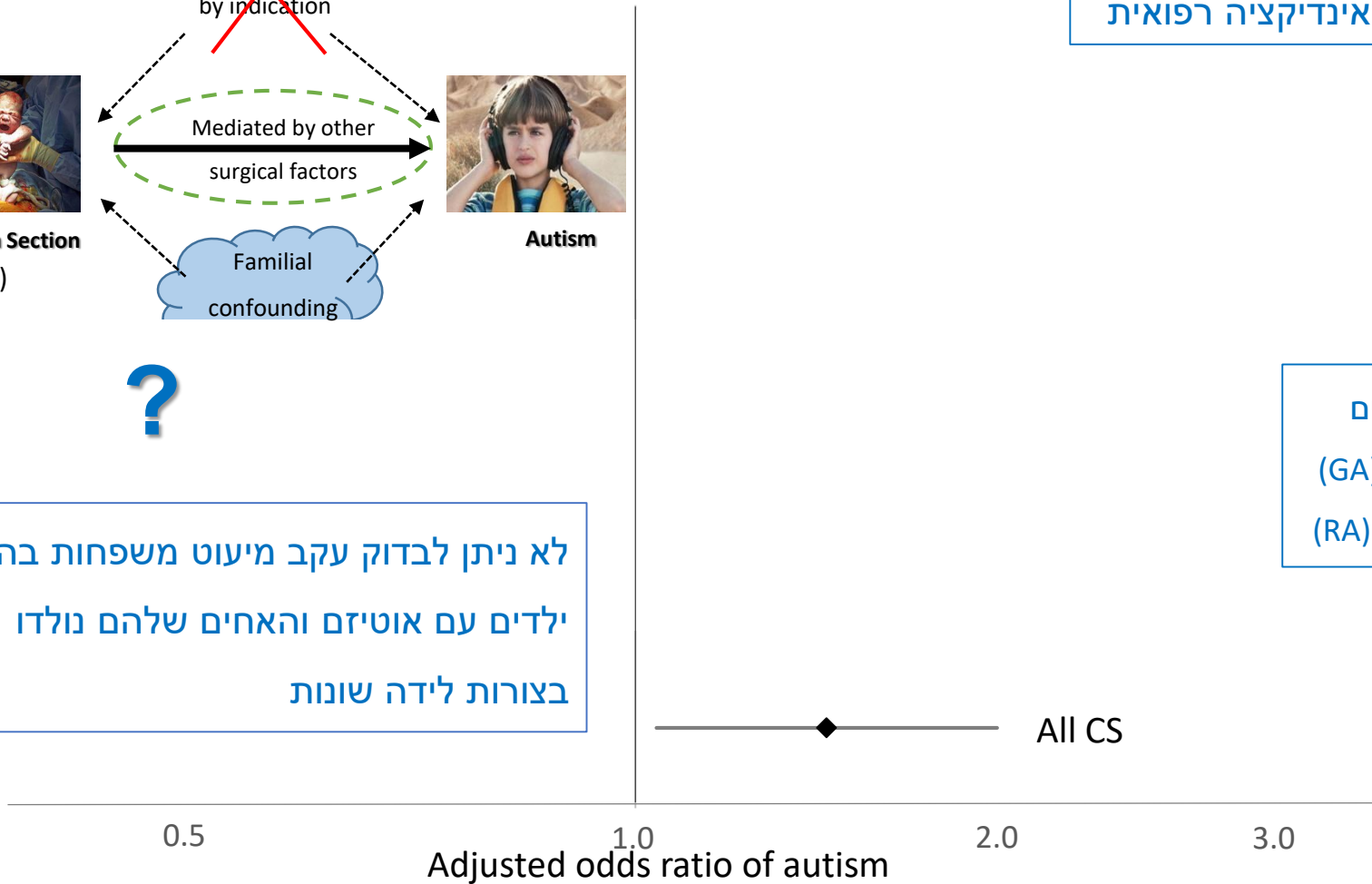
כיצד ניתן להסביר את הקשר בין ניתוח קיסרי לאוטיזם?



לא ניתן לבדוק עקב מיעוט משפחות בהם ילדים עם אוטיזם והאחים שלהם נולדו בצורות לידה שונות

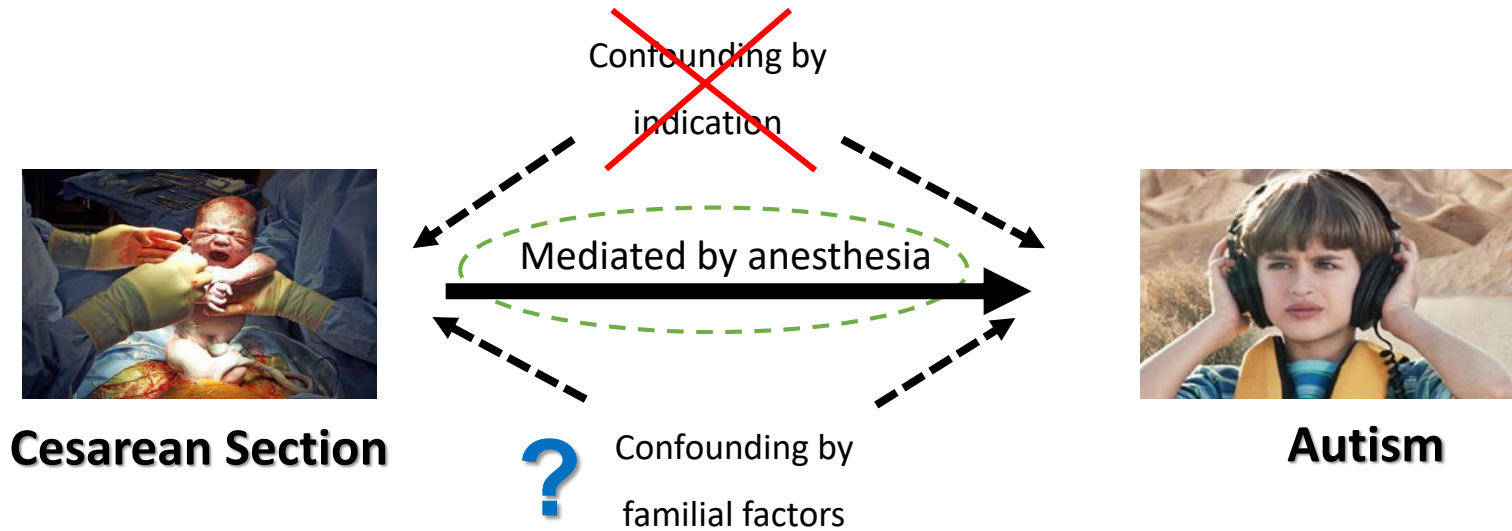
הפרדה בין ניתוחים עפ"י בחירה לניתוחים עפ"י אינדיקציה רפואית

הפרדה בין ניתוחים בהרדמה כללית (GA) להרדמה מקומית (RA)





- התוצאות מצביעות על כך שחשיפה להרדמה כללית בזמן ניתוח קיסרי מעלה את הסיכון לאוטיזם ללא תלות בסיבה לניתוח
- לא ניתן לשלול *Familial confounding* במדגם זה



American Journal of Obstetrics and Gynecology

Volume 218, Issue 1, January 2018, Pages 98-102



הממצאים מתאימים לממצאים מניסויים
בחיות מעבדה שמצביעים שחשיפה
לחומרי הרדמה עלולים להשפיע על
התפתחות המוח

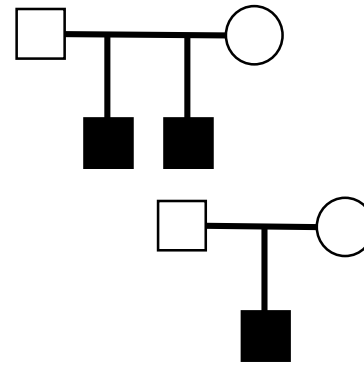
Clinical Opinion

Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery





נלקחו כ 580 דגימות
(~190 משפחות)



הופקו ונשלחו לריצוף ~380 דגימות
(~130 משפחות)



רוצפו 188 דגימות*
(65 משפחות)



* 2 דגימות של הורים הוצאו מהאנליזה בשל זיהום הדגימה

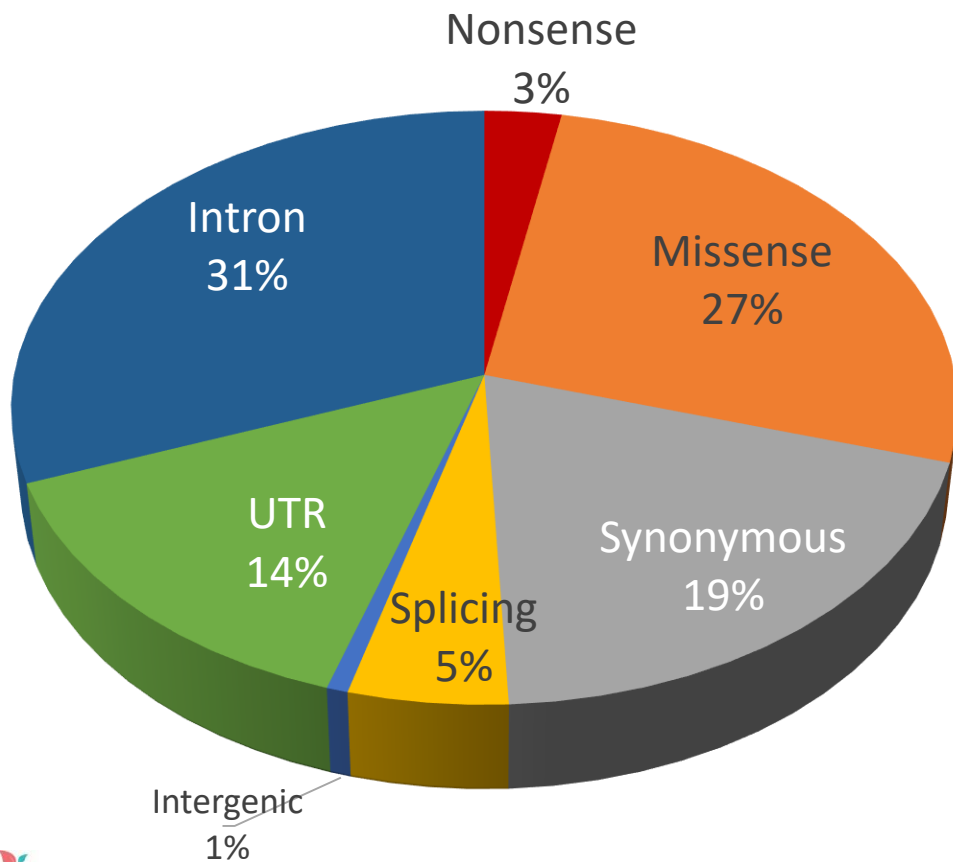
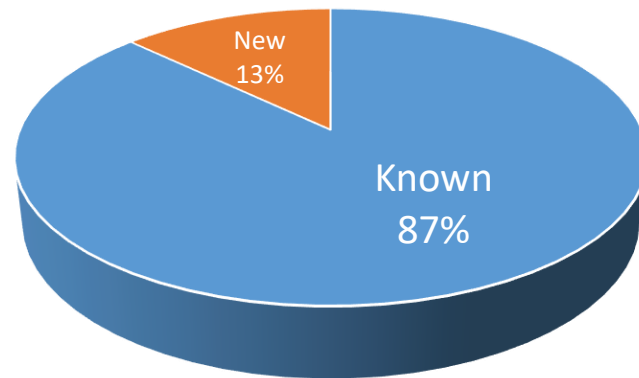


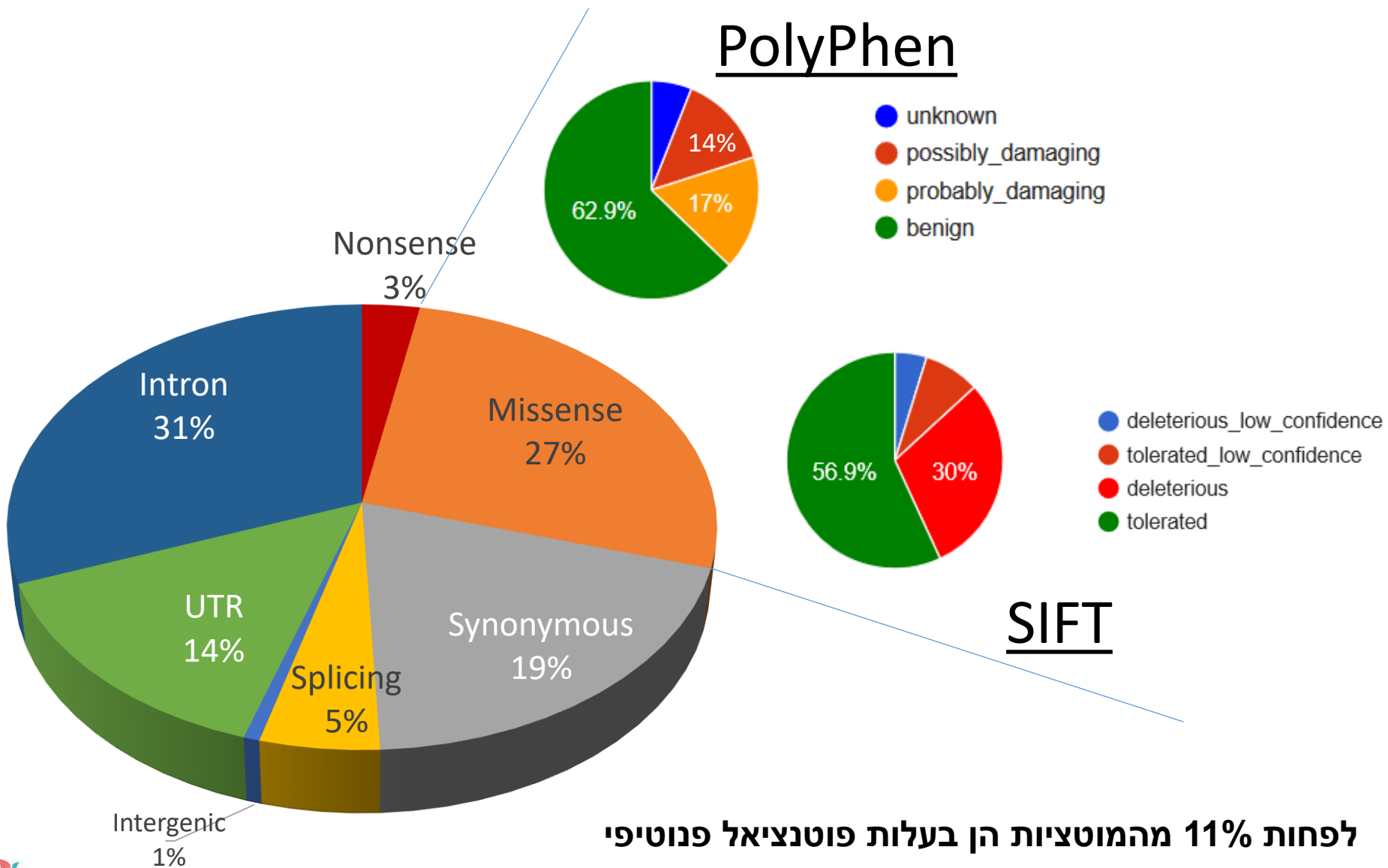
חס מהתנור!





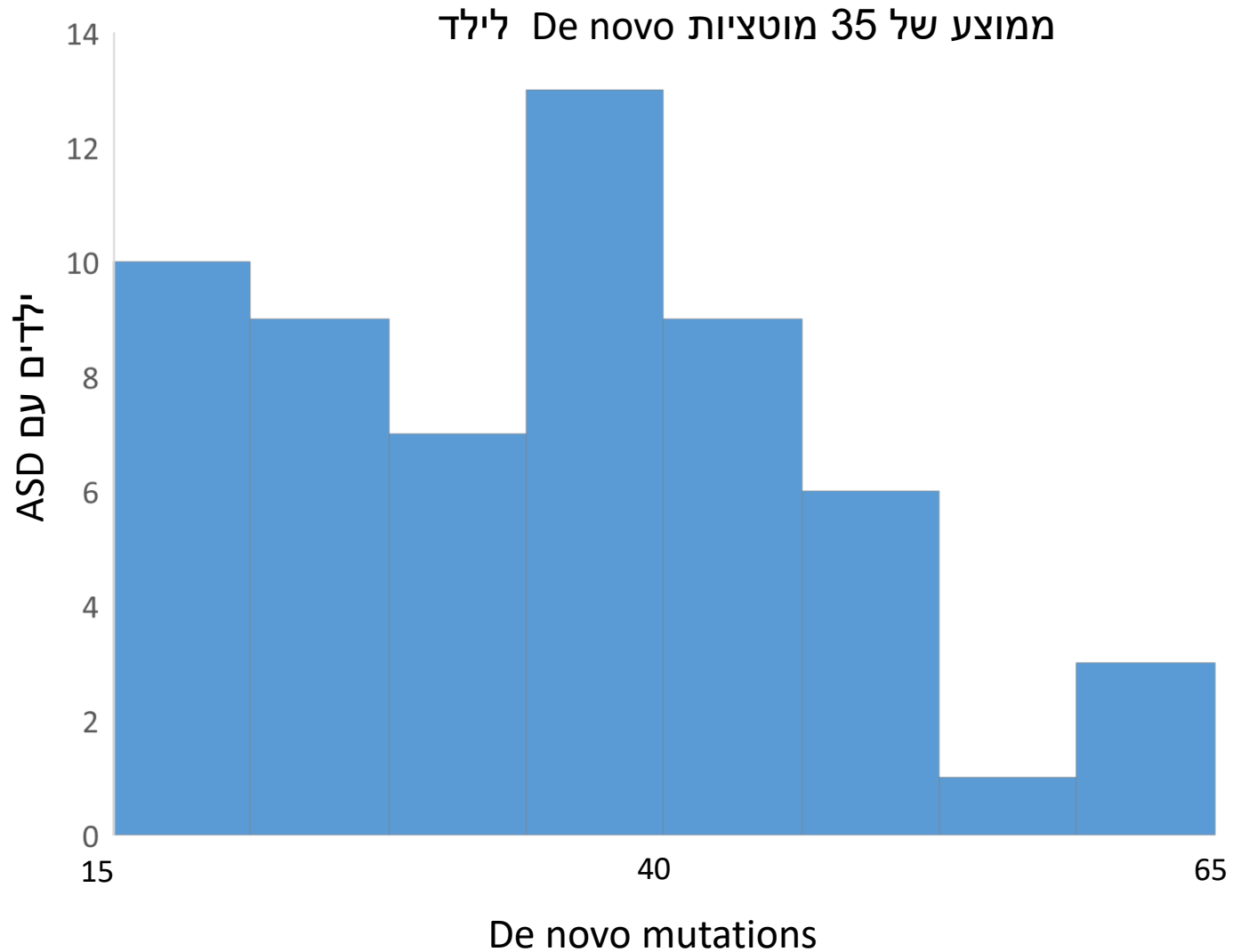
Total variants = 352,796





לפחות 11% מהמוטציות הן בעלות פוטנציאל פנוטיפי



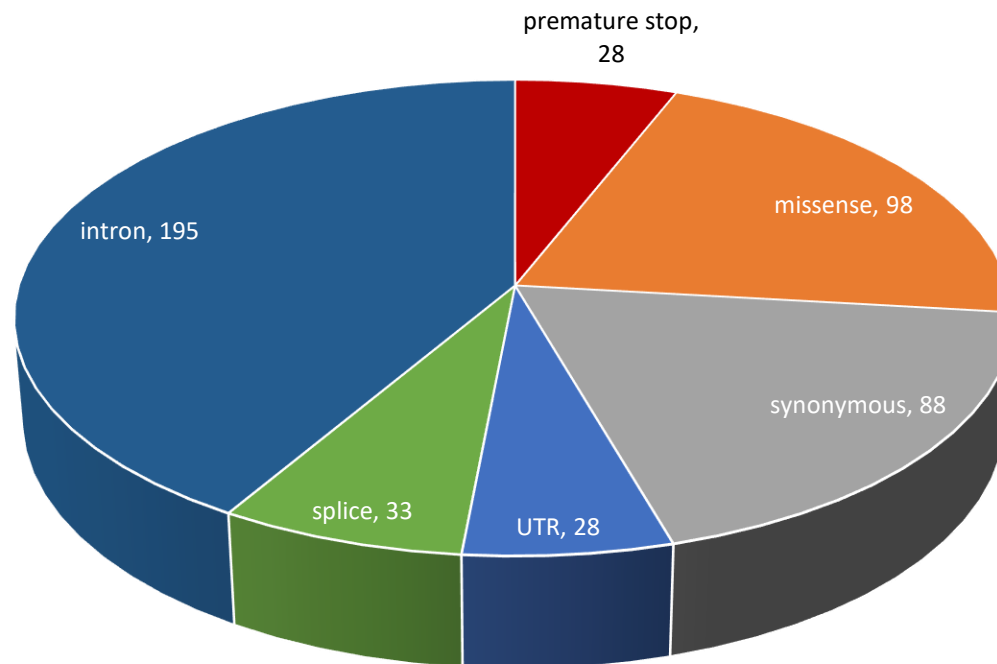




תוצאות הריצוף נבדקו מול רשימה של 3,553 גנים שדווחו בספרות כקשורים לאוטיזם

הגנים נלקחו מתוך המאגרים: **SFARI Gene & HGMD**

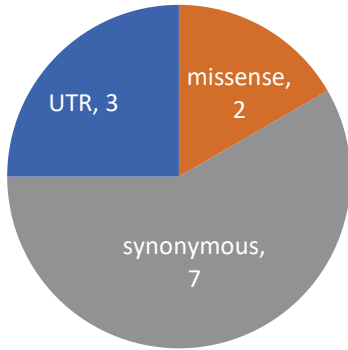
נמצאו סה"כ 470 מוטציות De-novo בגנים לאוטיזם לפי החלוקה הבאה:



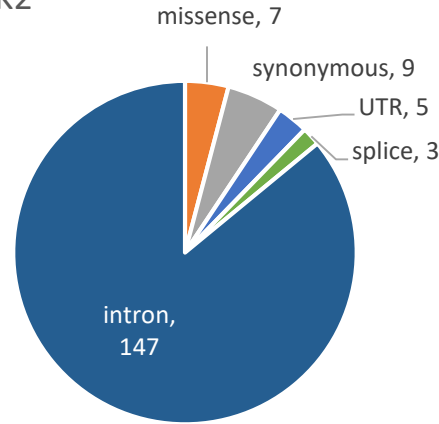


שישה גנים נבחרים

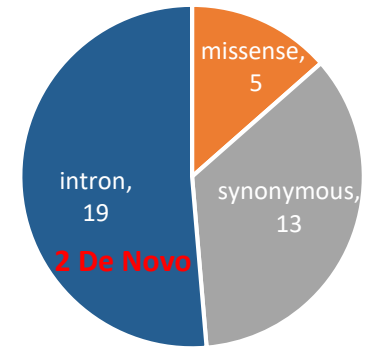
ADNP



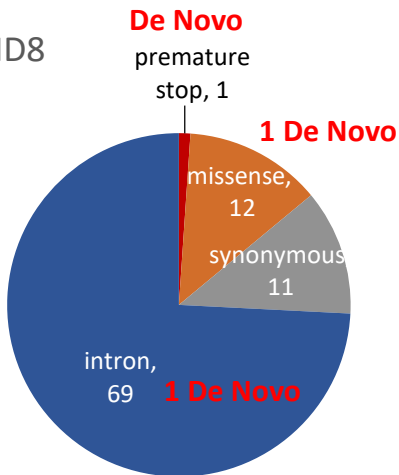
ANK2



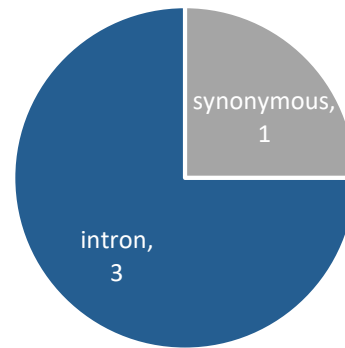
SHANK3



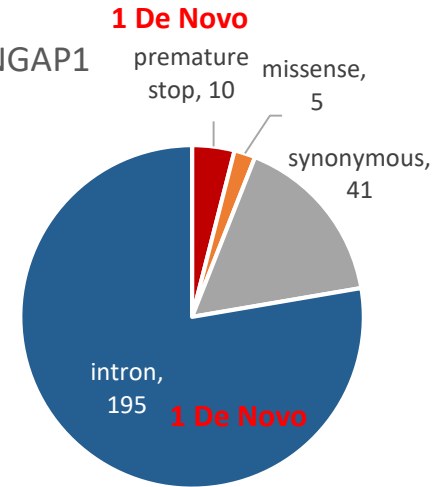
CHD8



DYRK1A



SYNGAP1



תודות...

