



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών

Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία



Παιδαγωγικό τμήμα



Διδρυματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών**

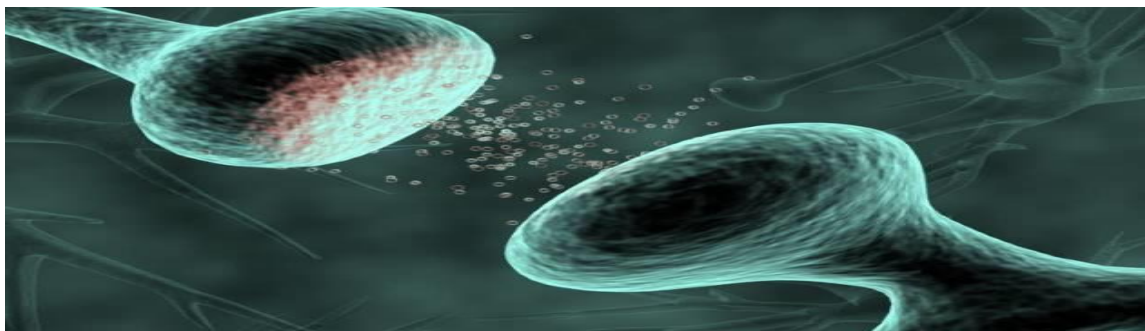
**Προσεγγίσεων**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Κοινωνικές» πεπτιδικές ορμόνες ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη: Η συμβολή τους στην αντιμετώπιση διαταραχών του αυτιστικού φάσματος**

POST GRADUATE THESIS

**"Social" peptide hormones oxytocin and vasopressin:  
Their contribution to the treatment of autistic spectrum disorders**



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

**Διονύσιος Λυμούρης**

Dionysios Lymouris

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Ουρανία Κωνσταντή**

Ourania Konstanti

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2021





Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Faculty of Administrative, Financial and Social Sciences  
Department of Early Childhood Education and Care



Department of Pedagogy



Inter-Institutional Post Graduate Program  
**Pedagogy through innovative Technologies and Biomedical approaches**

POST GRADUATE THESIS

**"Social" peptide hormones oxytocin and vasopressin:  
Their contribution to the treatment of autistic spectrum disorders**

DIONYSIOS LYMOURIS

19049

[dion.lymouris@gmail.com](mailto:dion.lymouris@gmail.com)

FIRST SUPERVISOR

Dr. OURANIA KONSTANTI

SECOND SUPERVISOR

Dr. EUSTATHIOS MICHALOPOULOS

AIGALEO 2021



## Δήλωση εργασίας μεταπτυχιακής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Διονύσιος Λυμούρης του Σοφιανού με αριθμό μητρώου 19049 φοιτητής του Διδρυματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Παιδαγωγική μέσω Καινοτόμων Τεχνολογιών και Βιοϊατρικών Προσεγγίσεων του των Τμημάτων Βιοϊατρικών Επιστημών/ Τμήμα Αγωγής και Φροντίδας στην Πρώιμη Παιδική Ηλικία/Παιδαγωγική τμήμα των Σχολών Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας/Σχολή Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και της Ανώτατης Σχολής Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 11/2/2022 και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο δηλών

Διονύσιος Λυμούρης





## Ευχαριστίες

Για την συγγραφή της παρούσης εργασίας θέλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Δρ. Ουρανία Κωνσταντή για την καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε, το χρόνο που διέθεσε καθώς και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της.





## Αφιερώσεις

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στους γονείς μου Σοφιανό και Μαρία, που «έφυγαν» κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού. Πίστευαν σε μένα σε απίστευτο βαθμό, βρίσκονταν κάθε στιγμή δίπλα μου και χάρις σε αυτούς βρίσκομαι σε αυτή τη θέση. Τους ζητώ συγγνώμη γιατί έχασα χρόνο από τις τελευταίες τους στιγμές. Επίσης την αφιερώνω στην σύζυγο μου Μαρίνα και στα παιδιά μας Σοφιανό και Παναγιώτη για την στήριξη, την κατανόηση και την υπομονή τους.



## Περίληψη

Οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) αποτελούν μια ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από ελλείμματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία καθώς και επαναλαμβανόμενες και στερεότυπες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα, ξεκινώντας από την ηλικία των περίπου 2 ετών και διαρκώντας σε όλη τη ζωή του ατόμου. Η ιδιαίτερη αύξηση στον επιπολασμό των ΔΑΦ κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχει κάνει επιτακτική την ανάγκη για θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου. Μέχρι πρόσφατα ελάχιστα αποτελέσματα υπήρχαν στον τομέα των φαρμακευτικών προσεγγίσεων. Τα τελευταία χρόνια διενεργούνται πολλές έρευνες πάνω στην έρευνα φαρμακευτικών σκευασμάτων που θα είναι ικανά να βελτιώσουν τις αυτιστικές δυσχέρειες. Ένα από τα νευροβιολογικά συστήματα με μεγάλη σημασία για τις κοινωνικές λειτουργίες, πολλά υποσχόμενο να δώσει λύση στην ανυπαρξία φαρμακευτικών σκευασμάτων, είναι το λεγόμενο μονοπάτι ωκυτοκίνης-βασοπρεσίνης. Στο μονοπάτι αυτό και στις διασυνδέσεις του εστιάζουν έρευνες τα τελευταία χρόνια για ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων που θα βελτιώσουν την κοινωνική λειτουργικότητα των πασχόντων με ΔΑΦ. Τα νευροπεπτίδια ωκυτοκίνη (ΟΧΤ) και βασοπρεσίνη (VP) (ή αργινίνη βασοπρεσίνη AVP), είναι γνωστά για τον ρόλο που έχουν στην ενεργοποίηση και στην έκφραση κοινωνικών συμπεριφορών και συναισθηματικών καταστάσεων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία τους προκαλεί αλλαγές στο ενδοκρινές σύστημα και στην συμπεριφορά κατά την διάρκεια των κοινωνικών επαφών. Όταν χορηγηθούν επιδρούν στο ΚΝΣ μέσω του οποίου μεταβάλλουν την ανθρώπινη κοινωνική συμπεριφορά. Κατ' αυτόν τον τρόπο από μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την βελτίωση των συμπτωμάτων ατόμων που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού. Χρησιμοποιούνται ήδη ως κύρια συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων για ένα τελείως διαφορετικό μονοπάτι που επίσης συμμετέχουν, αυτό της αναπαραγωγής. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που εκθέτονται στην παρούσα εργασία δείχνουν ότι η επαναστόχευσή τους θα μπορούσε να προσφέρει βελτίωση των αυτιστικών δυσχερειών και κατά συνέπεια στην ζωή των ατόμων που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού.

**Λέξεις κλειδιά:** αυτισμός, αντιμετώπιση, ορμόνες, ωκυτοκίνη, βασοπρεσίνη.



## **Abstract**

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a group of neurodevelopmental disorders characterized by deficits in social interaction and communication as well as repetitive and stereotyped behaviors and interests, starting at the age of about 2 years and lasting throughout a person's life. The particular increase in the prevalence of ASD over the last two decades has made the need for therapeutic approaches to the disease imperative. Until recently, there were few results in the field of pharmaceutical approaches. There has been a lot of research in recent years on research into drugs that will be able to improve autistic impairments. One of the neurobiological systems of great importance for social functions, promising to provide a solution to the absence of drugs, is the so-called Oxytocin-Vasopressin pathway. In recent years, research has focused on this path and its interconnections for the development of medicinal products that will improve the social functioning of patients with ASD. The neuropeptides oxytocin (OXT) and vasopressin (VP) (or arginine vasopressin AVP) are known to play a role in activating and expressing social behaviors and emotional states. Studies have shown that their presence causes changes in the endocrine system and behavior during social interactions. When administered they affect the CNS through which they change human social behavior. In this way, alone or in combination with other interventions, they can be used to improve the symptoms of people on the autism spectrum. They are already used as the main ingredients of medicines for a completely different path that also participates, that of reproduction. The results of the clinical studies presented in the present study show that their re-targeting could offer an improvement in autistic impairments and consequently in the lives of people on the autism spectrum.

**Keywords:** autism, treatment, hormones, oxytocin, vasopressin.

Περιεχόμενα	
Δήλωση εργασίας μεταπτυχιακής εργασίας .....	v
Ευχαριστίες.....	vii
Αφιερώσεις.....	ix
Περίληψη.....	xi
Abstract .....	xiii
Συνομογραφίες .....	xvi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1: Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος .....	3
1.1 Ορίζοντας τον Αυτισμό .....	3
1.1.1 Ιστορική αναδρομή .....	4
1.2 Επιδημιολογία.....	5
1.3 Συμπτωματολογία .....	6
1.3.1. Κλινικά Χαρακτηριστικά .....	6
1.3.2 Συνοδά ελλείμματα και ικανότητες .....	9
1.4 Διαγνωστικά κριτήρια .....	10
1.4.1 Διεθνή διαγνωστικά ταξινομητικά εγχειρίδια .....	10
1.4.2 Διαφορική διάγνωση .....	13
1.5 Αιτιολογία .....	13
1.5.1 Γενετικοί παράγοντες .....	14
1.5.2 Επιγενετικοί παράγοντες .....	15
1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....	15
1.5.4 Ψυχολογικοί παράγοντες .....	18
1.5.5 Νευροβιολογικοί παράγοντες.....	19
1.6 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις και Παρεμβάσεις.....	21
1.6.1 Ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις .....	22
1.6.2 Φαρμακευτικές και Βιοχημικές Προσεγγίσεις.....	22
1.6.3 Πρόγνωση .....	24
Κεφάλαιο 2: Η βιολογία του αυτισμού.....	25
2.1 Γενετικό υπόβαθρο του αυτισμού .....	25
2.1.1 The Autism Genome Project (AGP) .....	35
2.2 Παθοφυσιολογία.....	36
2.3 Βιολογικά μονοπάτια αυτισμού .....	38

Κεφάλαιο 3: Ωκυτοκίνη και Βασοπρεσίνη .....	45
3.1 Ωκυτοκίνη και νευρικός ιστός.....	48
3.1.1 Η χρήση της ωκυτοκίνης ως φαρμακευτικό σκεύασμα .....	50
3.2 Βασοπρεσίνη ή Αργινίνη Βασοπρεσίνη (AVP) και νευρικό σύστημα .....	51
3.2.1 Η χρήση της βασοπρεσίνης ως φαρμακευτικό σκεύασμα.....	52
Κεφάλαιο 4: Η ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη ως φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τον αυτισμό .....	53
4.1 Ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη ως υποψήφια φαρμακευτικά σκευάσματα για τον αυτισμό .....	53
4.2 Κλινικές δοκιμές.....	54
4.2.1 Ωκυτοκίνη και κλινικές δοκιμές .....	58
4.2.2 Βασοπρεσίνη και κλινικές δοκιμές.....	62
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση - Συμπεράσματα .....	64
Αναφορές .....	69
Πηγές Εικόνων .....	77

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία		Ελληνική ορολογία
ASD	Autism Spectrum Disorder	ΔΑΦ	Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος
OXT	Oxytocin	ΟΤ	Ωκυτοκίνη
		ΔΑΔ	Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές
VP	Vasopressin		Βασοπρεσίνη
AVP	Arginine vasopressin		Αργινίνη Βασοπρεσίνη
IN-OXT	Intranasal Oxytocine		Ενδορινική Οξυτοκίνη
CNS	Central Nervous System	ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging		Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
SON	Supraoptic nucleus		Υπεροπτικός πυρήνας
PVN	Paraventricular nucleus		Παρακοιλιακός πυρήνας
SNP	Single Nucleotide Polymorphism		Πολυμορφισμός Μονονουκλεοτιδίων
CNV	Copy Number Variation		Παραλλαγές Αριθμού Αντιγράφων
FDA	Food and Drug Administration		Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων



## Πρόλογος

Ο αυτισμός είναι μια ευρεία αναπτυξιακή διαταραχή που επηρεάζει την συμπεριφορά και την γνωστική λειτουργία του ατόμου. Καθώς το είδος των συμπτωμάτων, η σοβαρότητά τους, όπως και η ηλικία που ξεκινούν, μπορεί να διαφέρει πολύ μεταξύ των ατόμων, ο αυτισμός παρουσιάζει υψηλή ετερογένεια, προερχόμενη από αντίστοιχα υψηλή αιτιολογική ετερογένεια, και αυτός είναι ο λόγος που αναφέρεται ως Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ) ή στην ξένη βιβλιογραφία ως Autistic Spectrum Disorder (ASD). Τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μια συνεχής αυξητική τάση περιπτώσεων ατόμων που τοποθετούνται στο αυτιστικό φάσμα. Στην Ευρώπη 58/10.000 και στην Αμερική 1/54 παιδιά διαγιγνώσκονται με αυτισμό. Αποτελεί ένα νευροαναπτυξιακό σύνδρομο με συνδυασμό διαταραχών στη γλώσσα, την κοινωνική νοημοσύνη και τη νοητική ευελιξία. Οι τομείς των δυσλειτουργιών παρατηρούνται σε επικοινωνιακό, κοινωνικό/διαπροσωπικό και συναισθηματικό επίπεδο. Τα κριτήρια οριοθέτησής του όλα σχετίζονται με το θέμα της κοινωνικότητας. Τα ακριβή του αίτια παραμένουν άγνωστα. Πλήθος ερευνών εστιάζουν στην νευροβιολογική του βάση. Ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι επιτακτικοί στόχοι. Στόχοι βασιζόμενοι σε νευροβιολογικά αιτιολογημένες και ψυχολογικά ενημερωμένες θεωρίες σχετικά με την διαταραχή.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, κρίσιμος παρουσιάζεται ο ρόλος των λεγομένων «κοινωνικών» ορμονών ωκυτοκίνης και βασοπρεσίνης καθώς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα ερευνών, συνδέονται με κρίσιμες πτυχές του συναισθήματος και της συμπεριφοράς. Η δυσλειτουργία αυτού του συστήματος μπορεί να αποτελέσει αιτία εμφάνισης αυτιστικών συμπτωμάτων. Η σύνθεσή τους πραγματοποιείται στον υποθάλαμο, ένα τμήμα του εγκεφάλου που συνδέεται με τον αδένα της υπόφυσης όπου μεταφέρονται και τελικά εκκρίνονται. Η έκκρισή τους διεγείρεται από περιβαλλοντικές επιδράσεις οι οποίες μπορεί να είναι συναισθηματικές αλλά και σωματικές. Η κοινωνική γνωστική λειτουργία και συμπεριφορά διαμορφώνονται σημαντικά από αυτά τα δύο πεπτίδια. Δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος ο ρόλος τους στον αυτισμό, του οποίου τα αίτια δυσκολευόμαστε να αποσαφηνίσουμε πλήρως. Όταν όμως χορηγηθούν, επιδρούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), μέσω του οποίου μεταβάλλουν την ανθρώπινη κοινωνική συμπεριφορά. Πιθανές ευεργετικές συνέπειες αυτής της δράσης βρίσκονται

στην βελτίωση των συμπτωμάτων περιπτώσεων του αυτιστικού φάσματος που χαρακτηρίζονται από ελλείμματα κοινωνικών δεξιοτήτων.

Η παρούσα εργασία ξεκινά από μια γενική θεώρηση και εξέταση των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού και των χαρακτηριστικών τους, συνοδευόμενη από βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνών πάνω στην βιολογική-βιοχημική βάση του. Στη συνέχεια εξετάζονται οι ορμόνες ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη, τα χαρακτηριστικά αυτών και ο μηχανισμός δράσης τους. Στο επόμενο στάδιο παρουσιάζεται η σχέση αυτών των ενώσεων και των λειτουργιών τους με τον αυτισμό χρησιμοποιώντας την βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνητικών αποτελεσμάτων. Με την ίδια μέθοδο, γίνεται αναφορά σε έρευνες όπου η χορήγηση των συγκεκριμένων πεπτιδικών ορμονών ως φάρμακο οδηγεί στην βελτίωση των χαρακτηριστικών της κοινωνικής λειτουργικότητας σε άτομα που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού. Τελειώνοντας, γίνεται σύνοψη των μελετών, συζήτηση των αποτελεσμάτων και εξαγωγή συμπερασμάτων.

# Κεφάλαιο 1: Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος

## 1.1 Ορίζοντας τον Αυτισμό

Ο όρος αυτισμός αναφέρεται σε ομάδα διαταραχών της ψυχολογικής ανάπτυξης του ατόμου και ετυμολογικά προκύπτει από την λέξη εαυτός. Οι Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές (ΔΑΔ) αποτελούν μια ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ποιοτικές παρεκκλίσεις στις κοινωνικές συναλλαγές και στους τρόπους επικοινωνίας καθώς και από περιορισμένο, στερεότυπο, επαναλαμβανόμενο σύνολο ενδιαφερόντων και δραστηριοτήτων. Οι δυσκολίες και οι περιορισμοί αυτοί ποικίλουν σε βαρύτητα από άτομο σε άτομο και αποτελούν διάχυτο χαρακτηριστικό της λειτουργικότητας του ατόμου γιατί επηρεάζουν περισσότερους από ένα τομείς ανάπτυξης. Κυρίως την τριάδα κοινωνικότητα-επικοινωνία-λειτουργικότητα.

Σύμφωνα με τα διεθνή συστήματα κατηγοριοποίησης νόσων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ICD-10 και το Διαγνωστικό και Στατιστικό εγχειρίδιο της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης DSM-IV, στις ΔΑΔ περιλαμβάνονται οι παρακάτω διαταραχές:

- Αυτισμός της παιδικής ηλικίας ή αλλιώς αυτιστική διαταραχή, βρεφικός αυτισμός, βρεφική ψύχωση, σύνδρομο Kanner.
- Το σύνδρομο Asperger ή αυτιστική ψυχοπαθητική διαταραχή, σχιζοειδής διαταραχή της παιδικής ηλικίας.
- Τη διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς.
- Άλλη αποργανωτική διαταραχή της παιδικής ηλικίας (Παιδική Αποδιοργανωτική Διαταραχή) ή αλλιώς βρεφική άνοια, αποδιοργανωτική- αποαπαρτιωτική ψύχωση, σύνδρομο Heller.
- Άτυπος αυτισμός ή αλλιώς άτυπη ψύχωση της παιδικής ηλικίας, νοητική καθυστέρηση με αυτιστικά χαρακτηριστικά.
- Το σύνδρομο Rett.
- Διαταραχή υπερδραστηριότητας σχετιζόμενη με νοητική καθυστέρηση και στερεότυπες κινήσεις.
- Άλλες διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές.

Οι τρεις πρώτες αναφέρονται τα τελευταία χρόνια ως Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ), έχοντας διαφορετικά αιτιολογικά χαρακτηριστικά. Ο όρος Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή (ΔΑΔ) χρησιμοποιείται συνώνυμα με τον όρο Διαταραχή του Φάσματος του

Αυτισμού, ενώ στην πραγματικότητα είναι ευρύτερος και περιλαμβάνει, και άλλες διαταραχές εκτός από τον αυτισμό.

Σε όλες τις διαταραχές παρατηρούνται τρεις βασικές παρεκκλίσεις:

- Ποιοτικές παρεκκλίσεις στην κοινωνική συναλλαγή με τις συνέπειές τους.
- Ποιοτικές παρεκκλίσεις στην επικοινωνία (λεκτική και μη λεκτική).
- Ακαμψία σκέψης και συμπεριφοράς. Περιορισμένη δημιουργική φαντασία και ενδιαφέροντα που οδηγούν σε επαναληπτικά στερεότυπα συμπεριφοράς.

Οι δυσκολίες και οι περιορισμοί αυτοί, που ποικίλουν σε βαρύτητα από άτομο σε άτομο, αποτελούν χαρακτηριστικό που επηρεάζει συνολικά τη λειτουργία του. Στην περίπτωση του αυτισμού οι παραπάνω δυσκολίες είναι συχνά σοβαρές και συνδέονται με μαθησιακές δυσκολίες. Η βασική διαταραχή του αυτισμού είναι η κοινωνική δυσκολία ανεξαρτήτως από τη νοητική κατάσταση του ατόμου. Η παραπάνω τριάδα διαταραχών εντοπίζεται σε παιδιά που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού (Wing, 1988). Το ίδιο έτος η Wing εισάγει την έννοια ενός φάσματος διαταραχών στον αυτισμό για να δείξει τις διακυμάνσεις των εκδηλώσεων στο ίδιο μειονέκτημα (Harpe, 2003; Wing, 1993). Ακόμα και στο ίδιο άτομο με αυτισμό η εικόνα μπορεί να αλλάζει ανάλογα με την ηλικία και τη νοητική του ικανότητα. Αυτό ονομάστηκε «φάσμα αυτισμού» (Harpe, 1998). Στο ένα άκρο του φάσματος βρίσκεται η τυπική μορφή του αυτισμού γνωστή ως σύνδρομο Kanner. Στις ακραίες του μορφές ανήκουν άτομα με χαμηλό επίπεδο λειτουργίας στην κοινωνική αλληλεπίδραση, στην επικοινωνία, την δημιουργική φαντασία. Στο άλλο άκρο οι διαταραχές υψηλής λειτουργικότητας όπως το σύνδρομο Asperger και ενδιάμεσα οι άλλες μορφές του αυτισμού. Κατά τον Κάνερ ο αυτισμός αποτελεί εγγενή διαταραχή του συναισθήματος και δεν θεραπεύεται.

#### 1.1.1 Ιστορική αναδρομή

Ο αυτισμός δεν αποτελεί ένα νέο φαινόμενο. Πολύ πριν την επίσημη καταγραφή του υπάρχουν πολλές αναφορές που οδηγούν στην σκέψη ότι πρόκειται για αυτισμό. Το 1943 πραγματοποιείται η πρώτη επίσημη καταγραφή, οριοθέτηση και διαχωρισμός του αυτισμού από τη σχιζοφρένεια με τη δημοσίευση του ψυχιάτρου Λέο Κάνερ (Leo Kanner) "Autistic Disturbances of Affective Contact" (Kanner, 1943), η οποία μαζί με τις μελέτες του συναδέλφου του Χανς Άσπεργκερ (Hans Asperger) (Asperger, 1944), το επόμενο έτος, θέτει τις βάσεις για τη σύγχρονη μελέτη του αυτισμού. Ο Κάνερ αναφέρεται σε

περιπτώσεις 11 παιδιών που δεν ήταν ικανά να συσχετιστούν με άλλα πρόσωπα και ήταν υπερβολικά ευαίσθητα σε αλλαγές στο περιβάλλον τους. Πολλά από αυτά τα παιδιά δεν μίλησαν ποτέ, και όσα μίλησαν εμφάνισαν δυσχέρειες στον λόγο τους όπως ηχολαλία και αντιστροφή αντωνυμιών. Ο Άσπεργκερ χρησιμοποίησε τον όρο αυτισμό για να περιγράψει την κατάσταση, χωρίς να έχει γνώση των μελετών του Κάνερ, όντας στη Αυστρία, ενώ ο Κάνερ, αν και Αυστριακός επίσης, είχε μεταβεί και αναλάβει την κλινική John Hopkins στην Βαλτιμόρη των ΗΠΑ. Στην δημοσίευσή του αναφέρθηκε σε παιδιά με καλές λεκτικές ικανότητες αλλά με σοβαρές δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και στερεοτυπικές λειτουργίες. Ως την δεκαετία του 1970 η βασική τάση που επικρατούσε ήταν αυτή που θεωρούσε ότι ο αυτισμός αποτελεί μια πρώιμη μορφή σχιζοφρένειας. Σε αυτή τη δεκαετία παρουσιάστηκαν νέα δεδομένα από έρευνες που υποδείκνυαν ότι πρόκειται περί εγκεφαλικής διαταραχής, με ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Η Αγγλίδα ψυχίατρος Lorna Wing το 1981 κατόρθωσε να επιτύχει να αποκτήσει το θέμα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την επιστημονική κοινότητα, που κατέχει μέχρι σήμερα (Wing, 1981). Με την ακαδημαϊκή διατριβή της δημοσιοποιεί την έρευνα του Άσπεργκερ και εισάγει τον όρο Σύνδρομο Άσπεργκερ.

## 1.2 Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης του αυτισμού παρουσιάζει συνεχή αυξητική τάση την τελευταία δεκαετία. Σε μελέτη του 1966 η συχνότητα επιπολασμού εμφανίζεται στο 4,5/10.000 άτομα (Lotter, 1966), το 2005 εμφανίζεται να είναι 60/10.000 (Fombonne, 2005). Σύμφωνα με τα νέα δεδομένα του ΠΟΥ ο μέσος όρος παγκόσμιας εμφάνισης του αυτισμού σε 62/10.000 (0,62%), δηλαδή 1 παιδί στα 160 μπορεί να κινδυνεύει να εμφανίσει Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος (American Psychiatric Association, 2013). Στις ΗΠΑ 1/54 παιδιά υπολογίζεται ότι έχει διαγνωστεί με ΔΑΦ (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Η μεγάλη αύξηση του επιπολασμού είναι κατά κάποιο τρόπο πλασματική. Ως το 1970 ο ορισμός για την αυτιστική διαταραχή δεν περιελάμβανε όλες τις μορφές και πολλοί άνθρωποι που ήταν αυτιστικοί είχαν χαρακτηριστεί σαν σχιζοφρενείς ή νοητικά καθυστερημένοι. Στην αύξηση των ποσοστών συμβάλλουν, η χρήση σύγχρονων και ευρύτερων διαγνωστικών κριτηρίων, η καλύτερη πληροφόρηση, η ελάττωση των προκαταλήψεων και η αυξημένη προσβασιμότητα σε υγειονομικές και άλλες υπηρεσίες. Οι ΔΑΔ σήμερα εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα από το

σύνδρομο Down και την τύφλωση. Παρουσιάζεται σε ανθρώπους κάθε φυλής και εθνικότητας και σε όλες τις κοινωνικές ομάδες και δεν συνδέεται με κανένα τρόπο με το κοινωνικοοικονομικό ή φυλετικό υπόβαθρο των ανθρώπων. Αυτό αναφέρουν οι Wing και Gould το 1979 αλλά και όπως υποστηρίζουν οι σύγχρονες σχετικές έρευνες (Γενά, 2002). Η συχνότητα εμφάνισης στα αγόρια είναι 3 με 4 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στα κορίτσια. Στον αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας η αναλογία αγοριών προς κοριτσιών γίνεται περίπου 6:1, ενώ στον χαμηλής περίπου 1,5:1. Στο Σύνδρομο Άσπεργκερ η αναλογία είναι 9:1.

### 1.3 Συμπτωματολογία

Σημάδια ΔΑΦ παρουσιάζονται πριν την ηλικία των 3 ετών και τις περισσότερες φορές παρατηρούνται από τους γονείς. Κάποιες φορές υπάρχουν περίοδοι φυσιολογικής ή κοντά στο φυσιολογικό συμπεριφοράς που δεν παρουσιάζεται καμία ένδειξη, αλλά αυτό είναι σπάνιο. Τα κοινωνικά προβλήματα των παιδιών με αυτισμό είναι σοβαρά και επίμονα.

#### 1.3.1. Κλινικά Χαρακτηριστικά

Τα ίδια τα συμπτώματα με τις παρεκκλίσεις που παρουσιάζουν στους τομείς της συμπεριφοράς του ατόμου, επηρεάζουν την ανάπτυξη του ατόμου με αποτέλεσμα την χαρακτηριστική κλινική εικόνα του.

Για την διάγνωσή του χρήσιμα κρίνονται κάποια βασικά χαρακτηριστικά και κάποια άλλα δευτερεύοντα. Χαρακτηριστικά που, κατά τη Lorna Wing, πρέπει να είναι παρόντα για την διάγνωση της διαταραχής είναι τα παρακάτω:

A. Διαταραχή της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, της κοινωνικότητας:

α) Έντονη απόσυρση και αδιαφορία για τους άλλους ανθρώπους, κυρίως για τα άλλα παιδιά. Ένα παιδί με αυτισμό δείχνει μεγαλύτερη προσοχή στα αντικείμενα παρά στους ανθρώπους. Σε περιπτώσεις που αποζητά τον ενήλικα, είναι για να έχει φυσική επαφή και ως εργαλείο ικανοποίησης άλλων αναγκών.

β) Δεν προσεγγίζουν τους άλλους αυθόρμητα και η κοινωνική αλληλεπίδραση είναι φτωχή. Κάποιες φορές δέχονται παθητικά την κοινωνική επαφή και δείχνουν κάποια ευχαρίστηση. Μερικά παιδιά προσεγγίζουν τους άλλους αυθόρμητα, αλλά με έναν τρόπο παράξενο, ακατάλληλο, τελετουργικά επαναλαμβανόμενο.

γ) Στα υψηλής λειτουργικότητας άτομα η διαταραχή εκδηλώνεται με ορισμένες συμπεριφορές και κυρίως με τον τυπικό και άλλοτε ακατάλληλο τρόπο αλληλεπίδρασης.

B. Διαταραχή της επικοινωνίας:

α) Προβλήματα στην κατανόηση και στην χρήση κάθε μορφής επικοινωνίας, μη-λεκτικής και λεκτικής. Η επικοινωνία είναι μια τυπική διαδικασία την οποία φαίνεται να μην απολαμβάνουν. Η κατανόηση του περιορίζεται στα πράγματα που τους ενδιαφέρουν και είναι κυριολεκτική και συγκεκριμένη.

β) Ελλειμματική κατανόηση των πληροφοριών που μεταδίδονται με χειρονομίες, την έκφραση του προσώπου, την στάση του σώματος, τον τόνο της φωνής.

γ) Απουσία ή καθυστέρηση ομιλίας.

δ) Δυσκολίες στη γλώσσα:

- κυριολεκτική κατανόηση και χρήση της γλώσσας,
- άμεση και καθυστερημένη ηχολαλία (καταναγκαστική επανάληψη λέξεων),
- αντωνυμίες (εγώ, εσύ, αυτό κ.λπ.), προθέσεις και πρόσωπα,
- σύγχυση λέξεων με παρόμοιο ήχο ή νόημα,
- επαναλαμβανόμενη, στερεοτυπική, άκαμπτη χρήση λέξεων, φράσεων - ερωτήσεων και φτωχός έλεγχος έντασης και τόνου της φωνής.

Τα άτομα με υψηλό δείκτη νοημοσύνης και καλό λεξιλόγιο μπορεί να έχουν μια σχολαστική χρήση των λέξεων, επιμελημένη και πομπώδη επιλογή φράσεων.

Το κύριο πρόβλημα του αυτισμού δεν είναι ο λόγος αλλά η επικοινωνία. Μερικά παιδιά δεν θα μιλήσουν ή θα έχουν σοβαρές δυσκολίες, μπορούν όμως να μάθουν εναλλακτικούς τρόπους επικοινωνίας. Τα παιδιά με αυτισμό δυσκολεύονται στην γενίκευση των εννοιών και αυτά που αναπτύσσουν προφορική ομιλία δυσκολεύονται στον τομέα της πραγματολογίας του λόγου.

Γ. Διαταραχή της φαντασίας

Τα αυτιστικά παιδιά, σε διαφορετικό βαθμό το καθένα χαρακτηρίζονται από την απουσία ή την μειωμένη ευελιξία στη σκέψη και από «τελετουργικές» συμπεριφορές. Η φαντασία τους διαφοροποιείται ποιοτικά και ποσοτικά από αυτή των άλλων παιδιών. Η ανάγκη για οργάνωση, διατήρηση της σταθερότητας, της συνέχειας και συχνά το φτωχό κατάλογο ενεργειών, που διασφαλίζουν τα προηγούμενα και λειτουργούν αγχολυτικά, οδηγούν στις τελετουργίες και στην εμμονική ενασχόληση με αντικείμενα και πράξεις. Αναπτύσσουν συχνά καθημερινές συνήθειες, τις οποίες κατόπιν έχουν ανάγκη, σε τέτοιο βαθμό που μια

αλλαγή αυτών των συνηθειών τους, τους δημιουργεί άγχος και τα κάνει να αντιδρούν ακατάλληλα. Χαρακτηριστικό της απουσίας ευελιξίας στη σκέψη είναι το ότι συχνά δεν μπορούν να μεταφέρουν ότι έχουν μάθει σε μια δεδομένη κατάσταση σε μια άλλη κατάσταση.

Τα χαρακτηριστικά της ομάδας υψηλής λειτουργικότητας και συνδρόμου Asperger είναι τα έμμονα ενδιαφέροντα και η εμμονική ενασχόληση με κάτι, ενώ για τα υπόλοιπα, οι επαναλαμβανόμενες ενέργειες, οι στερεοτυπίες, η ανικανότητα να κάνουν φανταστικό παιχνίδι με αντικείμενα, παιχνίδια, με άλλα παιδιά ή με ενήλικες και η τάση να προσέχουν μικρές ή ασήμαντες λεπτομέρειες αντί του όλου. Τα άτομα που εμφανίζουν το σύνδρομο παρουσιάζουν αυτιστικού τύπου διαταραχές αλλά υψηλής λειτουργικότητας, με δείκτη νοημοσύνης οριακό έως φυσιολογικό και δεξιότητες στη γλωσσική δομή. Αρκετά άτομα με αυτισμό μπορεί να έχουν ιδιαίτερες ικανότητες σε κάποιους τομείς (καλλιτεχνικούς, αριθμομνήμονες, γενικά απομνημόνευσης, υπολογιστές).

Στην Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς, συμπεριλαμβανόμενου του Άτυπου Αυτισμού, υπάρχει παρουσία συμπτωμάτων που περιλαμβάνονται στα κριτήρια της κοινωνικής συμπεριφοράς και επικοινωνίας ή/και επαναλαμβανόμενης συμπεριφοράς. Εμφανίζονται, όμως, με μειωμένη σοβαρότητα.

Στην Αποδιοργανωτική διαταραχή, προηγείται μία περίοδος δύο ετών φυσιολογικής ανάπτυξης πριν από την εμφάνιση σημαντικών δυσχερειών σε πολλούς τομείς (κοινωνικής συμπεριφορά, επικοινωνία κ.α.) και χαρακτηριστικών συμπτωμάτων αυτισμού.

Στο Σύνδρομο Rett, την αρχική ανάπτυξη που είναι φυσιολογική, ακολουθεί μια περίοδος επιβράδυνσης της ανάπτυξης του εγκεφάλου συνοδευόμενη από κινητικά, γλωσσικά προβλήματα και ψυχοκινητική καθυστέρηση (McPartland & Volkmar, 2012). Το φύλο που κυρίως εμφανίζεται είναι το θηλυκό.

Υπάρχουν χαρακτηριστικά που συναντώνται στα άτομα με αυτισμό αλλά δεν είναι απαραίτητα για τη διάγνωση. Τα κυριότερα από αυτά είναι:

- Διαταραχές του οπτικού ελέγχου και της βλεμματικής επαφής.
- Προβλήματα μίμησης της κίνησης και ελέγχου της.
- Ασυνήθιστες, παράξενες, και ενίοτε έντονες αντιδράσεις σε αισθητηριακές εμπειρίες.



- Ακατάλληλες συναισθηματικές αντιδράσεις οι οποίες πιθανολογείται ότι είναι απόρροια διαταραχών αισθητηριακής ολοκλήρωσης.
- Διαταραχές στις φυσικές λειτουργίες και στη σωματική ανάπτυξη.
- Ιδιαίτερες ικανότητες. Εκτός από τα ελλείμματα, περίπου ένα 10% των ατόμων με αυτισμό διαθέτουν εξαιρετικές δεξιότητες σε ορισμένους μη λεκτικούς τομείς. Για παράδειγμα εξαιρετική μνήμη, εξαιρετική ικανότητα στην αποκωδικοποίηση αριθμών και λέξεων, ιδιαίτερες μουσικές δεξιότητες ή δεξιότητες σχεδίασης.

### 1.3.2 Συνοδά ελλείμματα και ικανότητες

Άτομα που βρίσκονται στο φάσμα μπορούν να παρουσιάσουν επίσης:

- Σύνδρομο Down
- Μαθησιακές/γνωστικές δυσκολίες
- Κωφότητα- τύφλωση
- Επιληψία
- Διαταραχές διάθεσης, όπως κατάθλιψη ή διπολική διαταραχή,
- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ),
- Διαταραχές στον ύπνο,
- Διαταραχή στις διατροφικές συνήθειες,
- Διαταραχές συναισθήματος, δηλαδή αγχώδεις αντιδράσεις(αγχώδης διαταραχή),
- Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή
- Διαταραχές μωσπασμάτων (τα λεγόμενα «τικ»)

Παρόλα ταύτα, τα άτομα με αυτισμό έχουν σε ανεπτυγμένο βαθμό ορισμένες ικανότητες, όπως για παράδειγμα:

- εξαιρετική ικανότητα απομνημόνευσης και παπαγαλίας
- υψηλή αριθμητική ικανότητα
- υπερλεξία
- ικανότητα αναγνώρισης σύνθετων οπτικών κατασκευών (puzzle) (Κακούρος & Μανιαδάκη, 2006).

## 1.4 Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση των ΔΑΦ δεν είναι δυνατόν να γίνει απλά με μία εξέταση. Απαιτείται σωστή παρατήρηση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, της συμπεριφοράς, της επικοινωνίας και του τρόπου σκέψευς του παιδιού. Ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης, διακρίνεται σε ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Σε αυτισμό υψηλής, μεσαίας και χαμηλής λειτουργικότητας αντίστοιχα. Όπως έχει αναφερθεί τα συμπτώματα έχουν κάνει ήδη την εμφάνισή του έως την ηλικία των τριών ετών.

Τα κριτήρια της Wing (Wing, 1991) σχετίζονται όλα με το θέμα της κοινωνικότητας και διαχωρίζονται σε:

- διαταραχή των κοινωνικών σχέσεων
- διαταραχή της κοινωνικής επικοινωνίας
- διαταραχή της κοινωνικής κατανόησης και φαντασίας

### 1.4.1 Διεθνή διαγνωστικά ταξινομητικά εγχειρίδια

Τα τελευταία χρόνια ως διαγνωστικά κριτήρια για τον αυτισμό χρησιμοποιούνται διεθνώς και ευρέως τα κριτήρια που αναφέρονται στα παρακάτω δύο έγκυρα διεθνή ταξινομητικά εγχειρίδια. Τη «Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων» (International Classification of Diseases and Related Health Problems), δέκατη αναθεώρηση, ICD 10 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 1992), και το «Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Διανοητικών Διαταραχών» της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (1994), τέταρτη αναθεώρηση, DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (American Psychiatry Association, 1994).

Τα κριτήρια για την διάγνωση της αυτιστικής διαταραχής όπως αναφέρονται στο ICD-10 είναι σε γενικές γραμμές τα ίδια που αναφέρονται και στο DSM – IV και εντοπίζουν διαταραχές σε τρεις ευρείες περιοχές :

- την κοινωνική αλληλεπίδραση,
- την επικοινωνία,
- τα στερεότυπα πρότυπα της συμπεριφοράς ή των ειδικών ενδιαφερόντων.

Σημαντικά θεωρούνται δώδεκα κριτήρια για τις τρεις αυτές περιοχές. Ένα άτομο με αυτισμό πρέπει να παρουσιάζει έξι από τα δώδεκα κριτήρια, εκ των οποίων τα δύο τουλάχιστον πρέπει να υποδηλώνουν διαταραχή ή έλλειμμα στην κοινωνική

αλληλεπίδραση ενώ πρέπει να υπάρχει και από ένα τουλάχιστον κριτήριο των περιοχών της επικοινωνίας και των στερεότυπων προτύπων της συμπεριφοράς.

Τα τέσσερα κριτήρια στην κατηγορία της κοινωνικής αλληλεπίδρασης είναι :

- έκδηλη μειονεξία στη χρήση πολλαπλών μη λεκτικών συμπεριφορών,
- αποτυχία ανάπτυξης κατάλληλων για την ηλικία σχέσεων με συνομήλικους,
- απουσία αυθόρμητης αναζήτησης άλλων με σκοπό την αλληλεπίδραση και το μοίρασμα των ενδιαφερόντων,
- απουσία ή σημαντικό έλλειμμα κοινωνικής ή συναισθηματικής αμοιβαιότητας.

Τα τέσσερα κριτήρια για την επικοινωνία περιλαμβάνουν :

- καθυστέρηση ή απουσία ανάπτυξης προφορικού λόγου, χωρίς αναπλήρωση μέσω εναλλακτικών τρόπων επικοινωνίας,
- έκδηλη μειονεξία στις δεξιότητες συζήτησης,
- στερεότυπη και επαναλαμβανόμενη χρήση του λόγου,
- απουσία κατάλληλου, ανάλογου για την ηλικία, παιχνιδιού πλούσιου σε στοιχεία προσποίησης και κοινωνικής μίμησης.

Τα τέσσερα κριτήρια που αφορούν τα στερεότυπα πρότυπα συμπεριφοράς ή ειδικών ενδιαφερόντων περιλαμβάνουν :

- την έντονη ενασχόληση με τουλάχιστον ένα στερεότυπο και περιορισμένο πρότυπο ενδιαφερόντων σε μη φυσιολογικό βαθμό,
- τη δύσκαμπτη προσκόλληση σε μη λειτουργικές ρουτίνες ή τελετουργίες,
- τις στερεότυπες και επαναλαμβανόμενες κινητικές ιδιοτυπίες,
- την έντονη ενασχόληση με μέρη αντικειμένων.

Εκτός από τα έξι κριτήρια θα πρέπει να παρουσιάζει το άτομο καθυστέρηση ή διαταραχή είτε στην κοινωνική αλληλεπίδραση είτε στην επικοινωνία είτε στο δημιουργικό, συμβολικό παιχνίδι. Η έναρξη ή ο εντοπισμός των συμπτωμάτων τοποθετείται πριν από την ηλικία των τριών χρόνων. Μεταξύ του φάσματος που αναγνωρίζει το ICD-10, υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα. Κάθε άνθρωπος με αυτισμό έχει τα δικά του, προσωπικά χαρακτηριστικά. Η ίδια δεξιότητα μπορεί να διαφέρει μεταξύ των παιδιών αλλά και στο ίδιο παιδί, από ηλικία σε ηλικία. Σχετικά σπάνια συναντιούνται αυτούσια όλα τα χαρακτηριστικά ενός συνδρόμου και κάθε άτομο παρουσιάζει ένα συνδυασμό αυτιστικών χαρακτηριστικών (Νότας, 2020).

Μετά την έκδοση του DSM-V το 2013 από την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία έγιναν γνωστά κάποια νέα διαγνωστικά κριτήρια. Τα νέα διαγνωστικά κριτήρια αναφέρονται στη «Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος 299.00 (ΔΑΦ)» (“Autistic Spectrum Disorder”), αντί του ορισμού «Διάχυτες Αναπτυξιακές Διαταραχές» (“Pervasive Developmental Disorders”) που χρησιμοποιούσε το DSM-IV. Στο αναθεωρημένο διαγνωστικό εγχειρίδιο τα κριτήρια, αντί για 12 χωρισμένα σε τρεις ομάδες στο DSM-IV, είναι 7 και χωρίζονται στις εξής 2 ομάδες:

- «Επίμονα ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και την κοινωνική αλληλεπίδραση σε διάφορα πλαίσια», και
- «Περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες»

Αναφέρεται, επίσης, ότι τα συμπτώματα θα πρέπει να έχουν εκδηλωθεί σε πρώιμη αναπτυξιακή περίοδο, να προκαλούν κλινικά ελλείμματα στη λειτουργικότητα του παιδιού και να μην μπορούν να επεξηγηθούν καλύτερα από νοητική δυσλειτουργία ή από γενικευμένη αναπτυξιακή καθυστέρηση (American Psychiatric Association, 2013).

Η Αυτιστική Διαταραχή, το Σύνδρομο Asperger και η Διάχυτη Αναπτυξιακή Διαταραχή μη άλλως προσδιοριζόμενη διαγιγνώσκονται πλέον ως Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος. Οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος χωρίζονται σε 3 επίπεδα βαρύτητας ανάλογα με το επίπεδο λειτουργικότητας:

- Επίπεδο 3: «Ανάγκη ιδιαίτερης ενισχυμένης υποστήριξης» (σοβαρές δυσκολίες στην κοινωνικοποίηση και στην ευελιξία)
- Επίπεδο 2: «Ανάγκη ενισχυμένης υποστήριξης» (αξιοσημείωτες δυσκολίες)
- Επίπεδο 1: «Ανάγκη υποστήριξης» (δυσκολίες στα παραπάνω)  
(Αλεξάνδρου, 2013; Wikipedia, 2020).

Το σύνδρομο Rett αποτελεί από μόνο του ξεχωριστή κατηγορία. Το Σύνδρομο του Εύθραυστου Χ και το Σύνδρομο Tourette, αν και παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά με τον αυτισμό δεν ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού.

Προστίθεται ακόμα μια νέα διαγνωστική κατηγορία, η Κοινωνικό (πραγματολογική) επικοινωνιακή διαταραχή, Social (Pragmatic) Communication Disorder, η οποία αναφέρεται σε άτομα τα οποία παρουσιάζουν διαταραχές στην κοινωνική χρήση της γλώσσας, αλλά δεν παρουσιάζουν τις «Περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες

συμπεριφορές, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες» οι οποίες παρατηρούνται στα άτομα στη ΔΑΦ.

Πρόσφατη αναθεώρηση του ICD-10 πραγματοποιήθηκε με τη δημοσίευση του ICD-11 τον Ιούνιο του 2018, το οποίο θα αρχίσει να χρησιμοποιείται το έτος 2022.

Το Σύνδρομο Άσπεργκερ\_έως τη δεκαετία του '90 δεν συμπεριλαμβανόταν ούτε στο ICD ούτε στο DSM. Υπήρχε σύγχυση για τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου και κατά πόσο διαφέρει από τον αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας. Τα κριτήρια της κοινωνικής και στερεοτυπικής συμπεριφοράς υπάρχουν χωρίς την παρουσία σημαντικής γλωσσικής υστέρησης. Στο DSM-V δεν αναφέρεται πλέον ως σύνδρομο Άσπεργκερ, αλλά ως Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος στο Επίπεδο 1 (American Psychiatric Association, 2013).

#### 1.4.2 Διαφορική διάγνωση

Παρόμοια συμπτώματα όπως του αυτισμού, όπως για παράδειγμα νοητική υστέρηση, γλωσσική υστέρηση, γνωστικά ελλείμματα, αυτοκαταστροφική συμπεριφορά εμφανίζονται και σε άλλες αναπτυξιακές και ψυχιατρικές διαταραχές. Ανάλογα με την διάγνωση θα οργανωθεί η κατάλληλη παρέμβαση, θεραπευτική και παιδαγωγική, και επομένως είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνει σωστά η διάκριση του αυτισμού από τις άλλες διαταραχές. Αυτή η διάκριση ονομάζεται διαφορική διάγνωση. Το ιστορικό και η κλινική εξέταση βοηθούν πολύ προς αυτήν την κατεύθυνση.

#### 1.5 Αιτιολογία

Τα αίτια που προκαλούν τις ΔΑΦ δεν έχουν καθοριστεί με ακρίβεια. Η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη και αυτό που μπορεί να ειπωθεί ως συμπέρασμα των ερευνών είναι ότι ο αυτισμός για μια πολυπαραγοντική διαταραχή που μπορεί να προκληθεί από διάφορες αιτίες και γεγονότα. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση των συμπτωμάτων του αυτισμού μπορούν να χωριστούν σε 5 κατηγορίες:

- Γενετικοί παράγοντες
- Επιγενετικοί παράγοντες
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
- Ψυχολογικοί παράγοντες
- Νευροβιολογικοί παράγοντες

### 1.5.1 Γενετικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρήθηκαν αρχικά ότι συμβάλλουν στη νόσο και πιο συγκεκριμένα θεωρήθηκε υπεύθυνη η γονεϊκή συμπεριφορά. Η ψυχρή συμπεριφορά της μητέρας αναφέρθηκε ότι οδηγεί τα παιδιά στην απομάκρυνσή τους από την κοινωνία συνολικά. Κατά την δεκαετία του '70 αποδεικτικά στοιχεία προέκυψαν σχετικά με γενετική και βιολογική αιτιολογία για τον αυτισμό και η ψυχογενής αιτιολογία απορρίφθηκε. Έρευνες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους απέδειξαν την ύπαρξη του γενετικού παράγοντα και πλέον οι ΔΑΦ αναγνωρίζονται ως οι περισσότερο γενετικά κληρονομούμενες παιδικές ψυχιατρικές διαταραχές, με κοινούς γενετικούς μηχανισμούς κοινούς (Frith, 2004). Απόδειξη της γενετικής αιτιολογίας είναι επίσης τα ποσοστά εμφάνισης αυτισμού στους απογόνους ατόμων με αυτισμό, τα οποία είναι μεγαλύτερα απ' ότι στον γενικό πληθυσμό. Σε μονοζυγωτικούς διδύμους το ποσοστό συνεμφάνισης ΔΑΦ κυμαίνεται από 36 έως 95%, και από 0 έως 31% σε διζυγωτικούς (Rosenberg, et al., 2009), και το ποσοστό της επανεμφάνισης μπορεί να φθάσει το 10% (Ozonoff, et al., 2011) (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Η κληρονομικότητα είναι περίπλοκη, με πολλαπλά γονίδια να εμπλέκονται στα γενετικά μονοπάτια των διαταραχών (Risch, et al., 1999). Παρόλο το πλήθος των ερευνών δεν έχει βρεθεί ένα κοινά αποδεκτός γενετικός μηχανισμός. Οι έρευνες έχουν αποδείξει γενετική αιτιολογία σε μεμονωμένες περιπτώσεις, τα υπεύθυνα γονίδια και τις σχετικές χρωμοσωμικές περιοχές που περιέχουν το 2q, 7q, 15q, 17q, 11, 16 (Freitag, 2007). Ως προς αυτό, η άποψη που επικρατεί είναι ότι η ανακάλυψη μεγάλου αριθμού διαφορετικών γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση του πλήθους των περιπτώσεων που αντιστοιχούν σε όλο το αυτιστικό φάσμα (Rutter, 2005). Τέλος, γενετικά σύνδρομα εμφανίζουν συννοσηρότητα με ΔΑΦ, όπως το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Joubert, η οζώδης σκλήρυνση, το σύνδρομο του Εύθραυστου Χ. Συγκεκριμένα, το τελευταίο εμφανίζεται στα άτομα με αυτισμό σε ποσοστό 4-8% (Volkmar, et al., 2004). Περίπου 10% των παιδιών με αυτισμό έχουν κάποια αναπτυξιακή, νευρολογική, ψυχιατρική ή γενετική πάθηση (American Psychiatric Association, 2013).

### 1.5.2 Επιγενετικοί παράγοντες

Αυξανόμενες είναι οι ενδείξεις που υποστηρίζουν την συμβολή επιγενετικών παραγόντων στην αυτιστική αιτιολογία. Κυριότεροι από αυτούς η μεθυλίωση του DNA και τα μικροRNA (miRNA).

- Μεθυλίωση DNA

Αρκετές έρευνες ανάλυσης μεθυλίωσης κυττάρων περιφερειακών ιστών και εγκεφαλικών μετά-θάνατο ιστών με ΔΑΦ έχουν διεξαχθεί. Σε ελέγχους του DNA κυττάρων υγιών μονοζυγωτικών διδύμων και μονοζυγωτικών διδύμων με ΔΑΦ προσδιορίστηκαν αρκετές διαφοροποιημένες μεθυλιωμένες περιοχές. Μεγάλος αριθμός αυτών των περιοχών εντοπίστηκαν σε υποκινητές γονιδίων εμπλεκόμενων στην ανάπτυξη των νευρώνων, σε πλακούντες από παιδιά που αργότερα διαγνώστηκαν με αυτισμό ενώ δεν εντοπίστηκαν σε κύτταρα αίματος. Παρόλα αυτά αποδείξεις μεθυλίωσης του DNA έχουν εντοπιστεί σε άτομα με ΔΑΦ, αποσιωπήσεις ή παθογόνες γονιδιακές παραλλαγές. Πρόσφατη μελέτη στην μεθυλίωση όλου του γονιδιώματος πραγματοποιήθηκε πάνω σε μετα-θάνατο ιστούς εγκεφαλικών περιοχών στην κατάσταση αυτισμού και έδειξε ευρείας διάδοσης διαφορές στην μεθυλίωση, περισσότερο έντονες σε περιοχές του φλοιού συγκριτικά με την παρεγκεφαλίδα, μεταξύ των ιστών με ΔΑΦ και των ιστών του δείγματος ελέγχου. Αποτελέσματα έτερης μελέτης υποδεικνύουν πιθανή εμπλοκή της μεθυλίωσης του DNA και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην ΔΑΦ. Επίσης, υπερμεθυλίωση και υπομεθυλίωση έχουν ανιχνευθεί σε συγκεκριμένα γονίδια υψηλού αυτιστικού κινδύνου.

- miRNA

Αρκετές μελέτες διαπιστώνουν δυσρυθμισμένα προφίλ έκφρασης miRNA στο σάλιο, το αίμα και στους εγκεφαλικούς ιστούς ατόμων με ΔΑΦ. Σε δείγματα σάλιου ατόμων με ΔΑΦ η έκφραση miRNA's είναι διαφορετική από αυτή υγιών ατόμων. Ομάδα πέντε σιελογόνων miRNA παρέχει 90% ακρίβεια στην ανίχνευση ΔΑΔ. Δυσρυθμισμένο miRNA ανιχνεύθηκε σε δείγματα περιφερικού αίματος ενηλίκων, του οποίου οι προβλεπόμενοι στόχοι ανήκουν σε νευρωνικά μονοπάτια και μονοπάτια ωκυτοκίνης (Masini, et al., 2020).

### 1.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ο αυτισμός θεωρείται ότι οφείλεται σε πολλαπλές μεταλλαγές σε γονίδια οι οποίες από μόνες τους μπορεί να έχουν ελάχιστη επίδραση, αλλά ο συνδυασμός τους και η αλληλεπίδρασή τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες οδηγούν στην αυτιστική

συμπτωματολογία. Μια κατάσταση που ονομάζεται σύνθετη γενετική, ευρισκόμενη σε αντίθεση με την γενετική του Mendel. Έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της γονικής ηλικίας και της εμφάνισης ΔΑΦ. Η σχετιζόμενη με την αύξηση της ηλικίας μεθυσίωση, προκαλεί αλλαγές που μπορούν να αποτελέσουν αιτία αυτισμού. Πολλά στοιχεία συνδέουν την αυξημένη πατρική ηλικία με αύξηση των ποσοστών σπανίων μεταλλάξεων, καθώς η πλειοψηφία των σημειακών μεταλλάξεων στην ΔΑΦ προέρχεται από τον πατέρα.

Καθώς η εμφάνιση της διαταραχής μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων δεν είναι απόλυτη, υποθέτουμε ότι υπάρχουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην εμφάνιση ΔΑΦ. Επιπλοκές προγεννητικές και περιγεννητικές έχουν διερευνηθεί εκτενώς αλλά είναι δύσκολο να προσδιοριστούν και να προβλεφθούν εκ των προτέρων. Μετα-αναλύσεις 60 μαιευτικών παραγόντων διαπίστωσαν συσχετίσεις μεταξύ κινδύνου για ΔΑΦ και επιπλοκών του ομφάλιου λώρου, τραυματισμού ή τραύματος κατά τη γέννηση, πολλαπλών γεννήσεων, μητρικής αιμορραγίας, χαμηλού βάρους γέννησης, νεογνικής αναιμίας, δυσπλασίας των γεννητικών οργάνων, ασυμβατότητας των ομάδων αίματος ABO ή Rh, υπερβιλερυθριναιμία. Άλλες μελέτες περιέγραψαν την σχέση μεταξύ υψηλού αυτιστικού κινδύνου και της καισαρικής τομής, τον επαγόμενο τοκετό και τον τοκετό προ των 36 εβδομάδων.

Η έκθεση του εμβρύου σε σεξουαλικά στεροειδή αποτελεί πιθανό παράγοντα και έχει προταθεί η θεωρία της εμβρυικής τεστοστερόνης, αν και αμφιλεγόμενη, για την εξήγηση του μεγαλύτερου επιπολασμού ΔΑΦ στους άνδρες. Υποθέτεται ότι η τεστοστερόνη έχει επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Πρόσφατη είναι και η συσχέτιση των μειωμένων επιπέδων των οιστρογόνων του εμβρύου, σημαντικών για την συναπτογένεση και την κορτικογένεση, με τον αυξημένο αυτιστικό κίνδυνο.

Έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ μητρικών ασθενειών και κινδύνου ΔΑΦ. Η σημασία της κατάστασης του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος αναφέρεται σε μελέτες. Σημαντικός παράγοντας η μητρική διατροφή και στον αυτιστικό κίνδυνο. Ακόμα και μικρά διαστήματα ελλιπούς διατροφής μπορεί προκαλέσουν βλάβες. Υφιστάμενες ανεπάρκειες βιταμινών και ιχνοστοιχείων, όπως της μητρικής βιταμίνης D και του σιδήρου αυξάνουν τον αυτιστικό κίνδυνο. Επιπλέον, ευεργετικές είναι οι συνέπειες της συμπλήρωσης βιταμινών σε ασθενείς με ΔΑΦ σε κάποιες περιπτώσεις. Η κατανάλωση από την μητέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ουσιών όπως ο καπνός, το αλκοόλ



και τα φάρμακα είναι πιθανός παράγοντας κινδύνου. Μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι το κάπνισμα δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου όπως και η ήπια ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ. Αποδεδειγμένη είναι η συσχέτιση μητρικών ασθενειών και αυτιστικού κινδύνου, όπως για παράδειγμα ο διαβήτης, Ανοσολογικοί παράγοντες, όπως εμβρυϊκή ευπάθεια στα μητρικά αντισώματα και ιογενείς λοιμώξεις κατά την διάρκεια της κύησης, επίσης συνδέονται. Οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου, σημαντικού παράγοντα ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος, στον ορό του μητρικού αίματος παρουσιάζονται σημαντικά χαμηλότερες σε περιπτώσεις εμφάνισης ΔΑΦ.

Η έκθεση της μητέρας σε τοξικά ξеноβιοτικά αποτελεί πιθανό παράγοντα αυτιστικού κινδύνου. Τα βρωμιούχα επιβραδυντικά φλόγας προκαλώντας τοξικότητα στα μιτοχόνδρια, οδηγούν στην αλλοιωμένη ενεργειακή ισορροπία του εγκεφάλου που έχει σημαντική συσχέτιση με τον αυτισμό. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε ασθενείς με ΔΑΦ έχει τεκμηριωθεί. Ακόμα η έκθεση κατά την εγκυμοσύνη σε βαρέα μέταλλα, όπως ο υδράργυρος, και σε οργανοφωσφορικά άλατα σύμφωνα με μελέτες αυξάνουν κατά 60% τον αυτιστικό κίνδυνο (Masini, et al., 2020).

Κάποια εμβόλια ενοχοποιήθηκαν, αλλά εκτενείς επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν απουσία συσχέτισης (DeStefano, 2002).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΑΠΟΔΕΙΞΗ
Πατρική ηλικία	Μελέτες σύνδεσης, μετα-αναλύσεις, μελέτες σε ζώα
Περιγεννητικοί παράγοντες	Μετα-αναλύσεις
Σεξουαλικά στεροειδή	Μελέτες σύνδεσης
Μητρική διατροφή	Μελέτες σύνδεσης, μετα-αναλύσεις, in vitro μελέτες, μελέτες σε ζώα
Έκθεση εμβρύου σε ναρκωτικά, καπνό, αλκοόλ	Μελέτες σύνδεσης, μετα-αναλύσεις
Μητρικές ασθένειες	Μετα-αναλύσεις
Μητρικές λοιμώξεις	Μελέτες σύνδεσης, μετα-αναλύσεις, μελέτες σε ζώα
Έκθεση του εμβρύου σε τοξικά ξενοβιοτικά	Μελέτες σύνδεσης, μετα-αναλύσεις, in vitro μελέτες, μελέτες σε ζώα

Πίνακας 1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες ΔΑΦ και μέθοδοι που αποδεικνύουν την εμπλοκή (Masini, et al., 2020).

#### 1.5.4 Ψυχολογικοί παράγοντες

Δύο είναι τα είδη των επικρατέστερων ψυχολογικών θεωριών οι οποίες επιχειρούν να εξηγήσουν τις αυτιστικές δυσχέρειες. Στο πρώτο είδος τα ελλείμματα αποδίδονται σε δυσλειτουργίες εγκεφαλικών συστημάτων και στο δεύτερο προτείνεται η άποψη ότι η δημιουργία τους οφείλεται σε δυσκολίες επεξεργασίας περίπλοκων πληροφοριών, όπως αυτές των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Τα ελλείμματα του αυτισμού οφείλονται σε δυσχέρειες στην κοινωνική λειτουργικότητα προερχόμενες από δυσλειτουργίες συστημάτων του εγκεφάλου υπεύθυνων για την επεξεργασία των πληροφοριών σχετικών με άλλους ανθρώπους, τα οποία προκαλούν δευτερογενείς επιπτώσεις μέσω των επιδράσεων τους στην ανάπτυξη του ατόμου (Brothers, 1990).

Σύμφωνα με την αιτιολόγηση που προσπαθεί να δώσει η θεωρία των κοινωνικών κινήτρων, η τάση για μειωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση έχει ως αποτέλεσμα την ελλιπή συγκέντρωση της προσοχής στους ανθρώπους και κατά συνέπεια στην αποτυχία ανάπτυξης εξειδικευμένων συστημάτων του εγκεφάλου που βασίζονται στην εμπειρία, όπως το σύστημα αντίληψης προσώπου (Dawson, et al., 2005). Στην θεωρία του κοινωνικού εγκεφάλου βασίζεται η λεγόμενη «Θεωρία του νου» (Theory of mind), στην

οποία αναφέρεται η ικανότητα της απόδοσης ψυχικών καταστάσεων στους άλλους, προκειμένου να εξηγηθεί και να προβλεφθεί μια συμπεριφορά. Είναι μια εξελιγμένη ψυχολογική ικανότητα, ιδιαίτερα αναπτυγμένη στους ανθρώπους, που πραγματοποιεί ταχύτατη απόδοση σκοπών, επιθυμιών, πεποιθήσεων, γνώσεων σε άλλους. Είναι η αυθόρμητη κατανόηση ότι άλλοι μπορούν να έχουν ψυχολογικές καταστάσεις που διαφέρουν από την προσωπική. Σε άτομα με ΔΑΦ αυτή η ικανότητα είναι εξαιρετικά μειωμένη.

Στην δεύτερη ομάδα των θεωριών, αιτιολόγηση των δυσλειτουργιών επιχειρείται με τις Θεωρίες της Διασυνδεσιμότητας (Interconnectivity theories). Σε μια από αυτές, της «αδύναμης κεντρικής συνοχής», υποστηρίζεται η έλλειψη ενός κεντρικού ελέγχου για συνοχή, που οδηγεί σε μια αίσθηση του εξωτερικού κόσμου ως κομμάτια άσχετα μεταξύ τους, χωρίς συνοχή και όχι ως ολότητα. Υπάρχει δηλαδή μια αποσπασματική και υπερβολικά συμπαγής εμπειρία του κόσμου. Όλες αποδίδουν τις δυσλειτουργίες σε ελλειμματική συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου στα άτομα με αυτισμό, όταν πρόκειται να εκτελεστούν σύνθετες επεξεργασίες πληροφοριών όπως αυτές των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Ενώ σε απλές, όπου απαιτείται μόνο τοπική επεξεργασία, η λειτουργία δεν επηρεάζεται (Minschew & Williams , 2007).

#### 1.5.5 Νευροβιολογικοί παράγοντες

Σήμερα οι ΔΑΦ αναγνωρίζονται πλέον ως νευροαναπτυξιακές εγκεφαλικές διαταραχές με μεγάλη ετερογένεια στην αιτιολογική και αναπτυξιακή πορεία. Η ετερογένεια αυτή ταυτίζεται με αντίστοιχη ετερογένεια στα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά τις νευρολειτουργικές ή νευροανατομικές ανωμαλίες που υπάρχουν.

Κυτταρολογικές μελέτες του εγκεφάλου έχουν δείξει μειωμένα νευρωνικά μεγέθη μαζί με αυξημένη κυτταρική πυκνότητα στο μεταιχμιακό σύστημα: στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή, στα μαστία, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στο διάφραγμα. Το μεταιχμιακό σύστημα σχετίζεται με το έλεγχο των συναισθημάτων, της συμπεριφοράς και τους σκοπούς ενός ατόμου και φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση. Συνδέει τη σύνθετη συμπεριφορά με πιο πρωτόγονη και ενστικτώδη συμπεριφορά και την εσωτερική ομοιόσταση μέσα από πληθώρα νευρικών συνδέσεων. Το μεταιχμιακό σύστημα μέσω του υποθαλάμου και τις ορμόνες που αυτός εκκρίνει επηρεάζει με πολλούς τρόπους τη συμπεριφορά του ατόμου (Wikipedia, 2020). Επιπλέον

έχουν καταγραφεί μειωμένος αριθμός κυττάρων Purkinje και κοκκίων στην παρεγκεφαλίδα (Minschew, et al., 2005).

Μελέτες της δομής του εγκεφάλου έχουν αποκαλύψει ανωμαλίες σε περιοχές τις παρεγκεφαλίδας, οι οποίες διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη. Επίσης σε αρκετές έρευνες έχει βρεθεί μείωση της ικανότητας της συνδετικής οδού του μεσολοβίου (Minschew, et al., 2005). Επιπρόσθετα, παιδιατρικά δεδομένα της πρώιμης παιδικής ηλικίας σε συνδυασμό με δεδομένα λειτουργικών μαγνητικών τομογραφιών (fMRI), εμφανίζουν αυξημένη μη τυπική ανάπτυξη του όγκου του εγκεφάλου, με την λευκή ουσία του κροταφικού λοβού να παρουσιάζει μια υπερανάπτυξη κατά το δεύτερο έτος ανάπτυξης, αν και ήταν φυσιολογική στο πρώτο (Hazlett , et al., 2005).

Αποτελέσματα νευροχημικών μελετών έχουν εντοπίσει αρκετές ανωμαλίες σε άτομα που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού, με τα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα να παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στην πλειονότητα αυτών. Στα ευρήματα συμπεριλαμβάνονται μη φυσιολογικές εκκρίσεις πεπτιδίων, ουρικού οξέος, επιπέδων αμινοξέων, μη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και των κεντρικών χοληνεργικών και γαμπαεργικών υποδοχέων (Anderson & Hoshino, 2005).

Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα παιδιών με ΔΑΦ παρουσιάζουν ανωμαλίες σε αυξημένα ποσοστά, κυρίως σε άτομα με σημαντική γνωστική εξασθένηση, ακόμα και σε εκείνα που δεν παρουσιάζουν διαταραχές επιληπτικών κρίσεων (Minschew, et al., 2005). Χρησιμοποιώντας την τεχνική των λειτουργικών απεικονίσεων μαγνητικού συντονισμού (fMRI) έχουν αποκαλυφθεί ανωμαλίες στην λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου ατόμων με αυτισμό. Τα συστήματα του εγκεφάλου που επηρεάζονται περιλαμβάνουν περιοχές που ελέγχουν τις αντιλήψεις: του προσώπου, του ανθρωπίνου σώματος, των ενεργειών και των κινήσεων, των συναισθηματικών καταστάσεων και εμπειριών που συνδέονται με την αμυγδαλή και το μεταιχμιακό σύστημα. Επίσης, συστήματα που σχετίζονται με την κοινωνική επιβράβευση και ενίσχυση και την θεωρία του νου.

Άλλες έρευνες ξεκινώντας από τις ψυχολογικές θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ότι τα ελλείμματα του αυτισμού οφείλονται στην προβληματική επεξεργασία όταν πρόκειται για πολύπλοκες πληροφορίες, μελέτησαν τις διασυνδέσεις στον εγκέφαλο ατόμων με ΔΑΦ. Μη φυσιολογικά αποτελέσματα έδειξαν οι μελέτες της συνδεσιμότητας περιοχών του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας την απεικόνιση των οδών της λευκής ουσίας που τις

συνδέουν (Keller, et al., 2007). Η χρήση του fMRI έχει προσφέρει τα περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την προβληματική συνδεσιμότητα περιοχών του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας στα άτομα με αυτισμό (Di Martino, et al., 2009), και κατά τη διάρκεια ευρέως φάσματος διεργασιών όπως η αντίληψη προσώπου και η γλωσσική επεξεργασία. Τα αποτελέσματα των ερευνών ποικίλλουν και εμφανίζουν από υποσυνδεσιμότητα έως υπερσυνδεσιμότητα συμπεριλαμβανομένης και φυσιολογικής συνδεσιμότητας, γεγονός που φανερώνει ότι η προβληματική συνδεσιμότητα δεν είναι καθολικό χαρακτηριστικό των ΔΑΦ (Kleinmans, et al., 2008).

## 1.6 Θεραπευτικές Προσεγγίσεις και Παρεμβάσεις

Οι δυσκολίες στην επικοινωνία και στην κοινωνική αλληλεπίδραση των παιδιών με αυτισμό αποτελούν τροχοπέδη για την αποτελεσματική μάθηση και μπορούν να οδηγήσουν και σε προβλήματα συμπεριφοράς. Τα συμπτώματα που εκδηλώνονται σε διάφορους τομείς του φάσματος του αυτισμού δεν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με μια μεμονωμένη θεραπευτική προσέγγιση. Πολλές μέθοδοι έχουν φέρει βελτίωση των συμπτωμάτων αλλά θεραπεία με την έννοια της πλήρους αποκατάστασης δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή. Οι παρεμβάσεις στοχεύουν στην διευκόλυνση της προσαρμογής του ατόμου στο γύρω του περιβάλλον, μέσα από την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ελλειμμάτων που προσδίδει η νόσος και την όσο το δυνατόν πληρέστερη αξιοποίηση των δυνατοτήτων του παιδιού. Η πρώιμη παρέμβαση είναι βασική για να υπάρξουν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα και ένα πρόγραμμα εξατομικευμένο με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και δυνατότητες του παιδιού (Συνοδινού, 2007).

Τα κριτήρια που λαμβάνονται υπόψη με σκοπό τον σχεδιασμό της θεραπευτικής προσέγγισης, είναι:

- Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του παιδιού το οποίο εντάσσεται στο πρόγραμμα θεραπείας
- Ο βαθμός συχνότητας εμφάνισης των συμπτωμάτων
- Το επίπεδο των ικανοτήτων του
- Ο βαθμός της διαταραχής στη συμπεριφορά του

Οι στόχοι που θέτονται από την προσέγγιση για την πρόοδο του παιδιού

- Τα επιστημονικά δεδομένα που τεκμηριώνουν την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων

- Κατά πόσο η προσέγγιση θεραπείας ταιριάζει με τις ιδέες και τις απόψεις τόσο των γονέων, όσο και των θεραπευτών
- Το κόστος θεραπείας

(Κακούρος & Μανιαδάκη, 2006; Γενά, 2002)

#### 1.6.1 Ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις

Τα παιδιά με αυτισμό χρειάζονται να τύχουν εντατικών και καλά δομημένων εκπαιδευτικών προσεγγίσεων. Γι' αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί πολλά πρότυπα προγράμματα εκπαίδευσης στα οποία άλλα βασίζονται στην ανάλυση συμπεριφοράς και άλλα έχουν μεγαλύτερη αναπτυξιακή διάσταση. Η πρώιμη και σωστή διάγνωση που συνεπάγεται γρήγορη παρέμβαση, οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα και στην αντιμετώπιση των ειδικών τους αναγκών. Στην περίπτωση που παγιωθεί μια συμπεριφορά δύσκολα θα αντιμετωπιστεί. Γνωρίζοντας την αληθινή φύση του προβλήματος καταστρώνονται αποτελεσματικές στρατηγικές παρέμβασης. Στα πολύπλευρα ελλείματα του αυτισμού απαιτείται η συνεργασία ειδικών σε πολλούς τομείς. Εξειδικευμένοι εκπαιδευτικοί, ψυχολόγοι και λογοθεραπευτές ανάμεσά τους.

#### 1.6.2 Φαρμακευτικές και Βιοχημικές Προσεγγίσεις

Τα φάρμακα για τη θεραπεία των τριών βασικών συμπτωμάτων του αυτισμού - δυσκολίες επικοινωνίας, κοινωνικές προκλήσεις και επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά - αποτελούν εδώ και καιρό μια τεράστια περιοχή ανεκπλήρωτης ανάγκης. Δυστυχώς, λίγα φάρμακα στην αγορά σήμερα ανακουφίζουν αποτελεσματικά από αυτά τα συμπτώματα και καμία από τις επιλογές που συνήθως συνταγογραφούνται από τους επαγγελματίες δεν λειτουργεί καλά για κάθε άτομο. Στην πραγματικότητα, ενώ η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, FDA (Food and Drug Administration), ενέκρινε δύο φάρμακα για τη θεραπεία της ευερεθιστότητας που σχετίζεται με τον αυτισμό (ρισπεριδόνη και αριπιπραζόλη), δεν έχει ακόμη εγκρίνει ένα φάρμακο για τη θεραπεία των τριών βασικών χαρακτηριστικών του αυτισμού. Παρ' όλα αυτά, φάρμακα όπως η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη μπορούν να είναι ευεργετικά με τρόπους που μπορούν να διευκολύνουν αυτά τα βασικά συμπτώματα, επειδή η ανακούφιση από την ευερεθιστότητα βελτιώνει συχνά την κοινωνικότητα, ενώ μειώνει τις ταραχές, τις επιθετικές εκρήξεις και τις αυτοτραυματικές συμπεριφορές. Τα καλά νέα είναι ότι το φάσμα των επιλογών

φαρμάκων μπορεί σύντομα να αλλάξει, χάρη στις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της βιολογίας που προκαλεί τα βασικά συμπτώματα του αυτισμού. Αυτό επέτρεψε στους ερευνητές να ξεκινήσουν τη δοκιμή ενώσεων που μπορούν να βοηθήσουν στην ομαλοποίηση κρίσιμων εγκεφαλικών λειτουργιών που εμπλέκονται στον αυτισμό. Τα πρώιμα πειράματα δείχνουν ότι αρκετές ενώσεις με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης έχουν μεγάλες δυνατότητες για κλινική χρήση, και πολλές βρίσκονται τώρα σε κλινικές δοκιμές. Παρόλο που αυτές οι εξελίξεις είναι συναρπαστικές και υπόσχονται πολλά για τη βελτίωση της ζωής των ατόμων με αυτισμό, θα πρέπει να περιμένουμε τουλάχιστον μερικά ακόμη χρόνια πριν να ξέρουμε εάν κάποια από αυτές τις μελέτες για τις ενώσεις παρέχει αρκετές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για να αξίζει την έγκριση της FDA για τη θεραπεία των βασικών συμπτωμάτων. Σήμερα, τα περισσότερα φάρμακα που συνταγογραφούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του αυτισμού χρησιμοποιούνται «εκτός ετικέτας», πράγμα που σημαίνει ότι η έγκρισή τους από το FDA αφορά άλλες, μερικές φορές σχετιζόμενες καταστάσεις όπως διαταραχή ελλειμματικής προσοχής (ADHD), διαταραχές του ύπνου ή κατάθλιψη. Αυτή η χρήση εκτός ετικέτας είναι κοινή σε σχεδόν όλους τους τομείς της ιατρικής και συνήθως γίνεται για την ανακούφιση σημαντικών δεινών ελλείψει επαρκώς μεγάλων και στοχευμένων μελετών. Ένα παράδειγμα στον αυτισμό θα ήταν η κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), συμπεριλαμβανομένης της φλουοξετίνης. Αρκετά από αυτά τα φάρμακα έχουν εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία διαταραχών άγχους και κατάθλιψης, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Αν και μεγάλες κλινικές δοκιμές δεν έχουν ακόμη αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους, οι γονείς και οι κλινικοί γιατροί έχουν διαπιστώσει ότι μπορούν να μειώσουν τις κοινωνικές δυσκολίες σε ορισμένα άτομα με αυτισμό. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί δύσκολο να προβλεφθεί ποια φάρμακα αυτής της κατηγορίας μπορεί να έχουν το μεγαλύτερο όφελος για έναν δεδομένο ασθενή με αυτισμό. Ομοίως, μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η καλύτερη δόση. Ένα άλλο παράδειγμα θα ήταν η ναλτρεξόνη, η οποία είναι εγκεκριμένη από το FDA για τη θεραπεία της εξάρτησης από το αλκοόλ και τα οπιοειδή, μπορεί να διευκολύνει στην απενεργοποίηση επαναλαμβανόμενων και αυτοτραυματικών συμπεριφορών σε ορισμένα παιδιά και ενήλικες με αυτισμό. Εναλλακτικές θεραπείες, που δεν στηρίζονται σε επιστημονικά τεκμηριωμένες παρατηρήσεις, χρησιμοποιούνται συχνά, όπως συγκεκριμένες δίαιτες και χορήγηση βιταμινών (Καμπάκος, 2020).

Μία από τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις η οποίες βασίζονται στην βιολογία του αυτισμού είναι η χρήση των «κοινωνικών ορμονών» ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη οι οποίες βρίσκονται ήδη σε προχωρημένο στάδιο κλινικών δοκιμών όπως θα δούμε και στην συνέχεια της παρούσας εργασίας.

### 1.6.3 Πρόγνωση

Οι Δ.Α.Φ. αποτελούν μια εφ' όρου ζωής κατάσταση αλλά δεν είναι εκφυλιστικές. Ο γενετικός έλεγχος, το οικογενειακό ιστορικό και η κλινική αξιολόγηση μπορούν να βοηθήσουν στην πρόγνωση. Παρουσιάζεται πρόοδος με την κατάλληλη εκπαίδευση και υποστήριξη, η οποία πρέπει να συνεχίζεται δια βίου. Στις καλύτερες περιπτώσεις προκύπτουν ενήλικι που μπορούν να αυτοεξυπηρετούνται, να είναι αυτάρκεις και να εργάζονται παρόλες τις δυσχέρειες στην κοινωνική επαφή. Η πρόγνωση εξαρτάται από τη νοημοσύνη και την γλωσσική ανάπτυξη. Όσο νωρίτερα γίνει μια έγκυρη διάγνωση τόσο περισσότερο θα ωφεληθεί το παιδί και η οικογένεια. Σε αυτή την περίπτωση παρουσιάζουν πολύ μεγάλη βελτίωση της κατάστασής τους ειδικά στο δημοτικό. Η διαταραχή Άσπεργκερ δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή νωρίς λόγω της σχετικής επάρκειας της γλώσσας. Κατά την εφηβεία τα προβλήματα συμπεριφοράς μπορεί να αυξηθούν, αλλά και να προκύψει απώλεια κάποιων δεξιοτήτων. Το Σύνδρομο Άσπεργκερ και η Αυτιστική Διαταραχή Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς έχουν καλύτερη πρόγνωση, αν και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για προβλήματα ψυχικής υγείας όπως η κατάθλιψη και η Αγχώδης Διαταραχή.



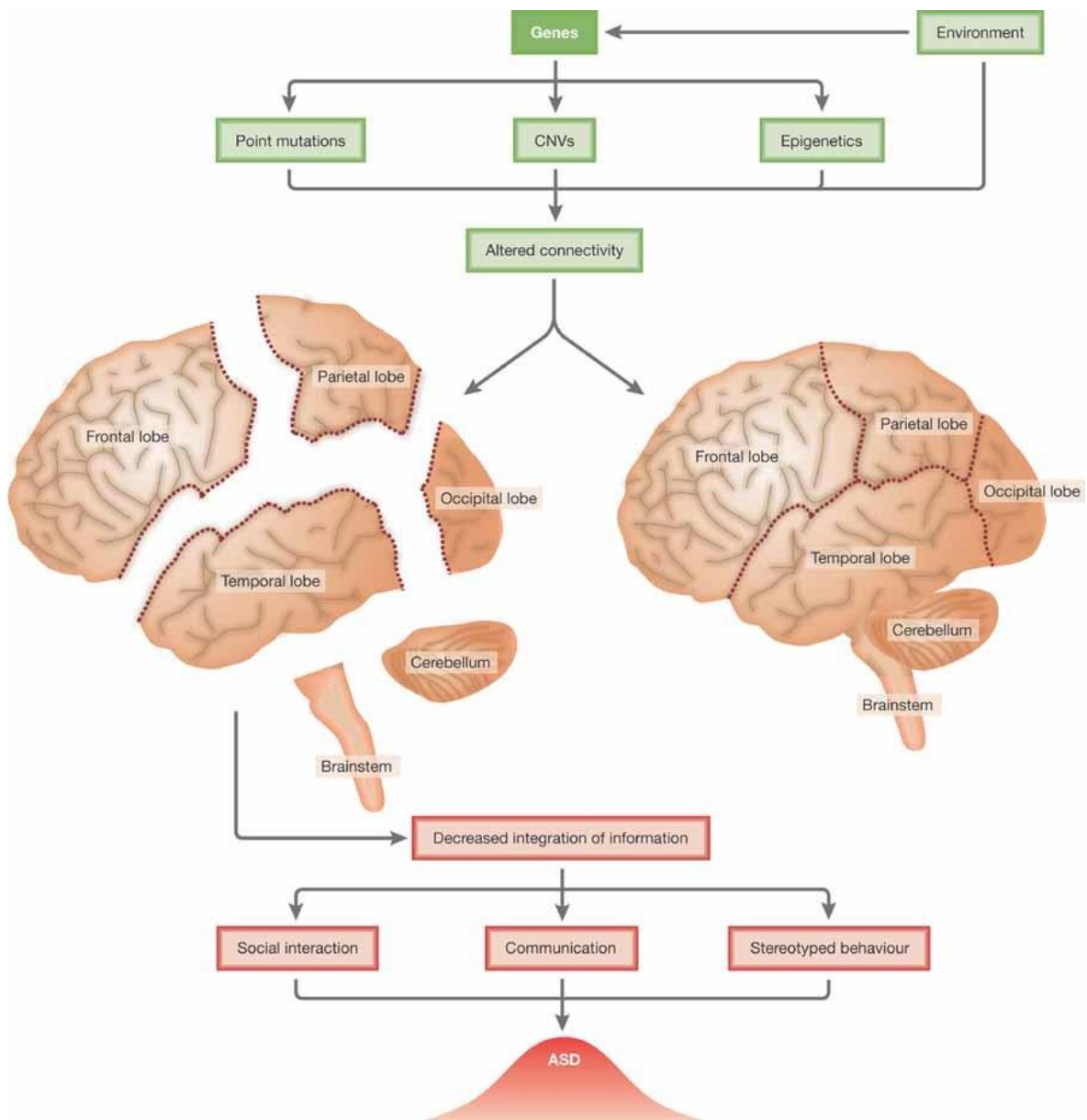
## Κεφάλαιο 2: Η βιολογία του αυτισμού

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα προαναφερόμενα υπάρχει σημαντική έλλειψη στη γνώση των ουσιαστικών αιτιών του αυτισμού η οποία όμως έχει εμπλουτιστεί σημαντικά κατά τα τελευταία χρόνια. Έχει γίνει πλέον απόλυτα κατανοητό ότι για να μπορέσουμε να επέμβουμε θεραπευτικά θα πρέπει να εστιάσουμε στην αιτία και όχι στο αιτιατό. Στην συνέχεια παρατίθενται τα στοιχεία που αφορούν τόσο στο γενετικό υπόβαθρο του αυτισμού όσο και στα βιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται με αυτόν σε συνδυασμό με τις φαρμακευτικές ενώσεις που συνδέονται με αυτά.

### 2.1 Γενετικό υπόβαθρο του αυτισμού

Η τελευταία δεκαετία έχει συνοδευτεί από μία έκρηξη γενετικών ευρημάτων όσον αφορά τις ΔΑΦ σε αντιδιαστολή με τις προηγούμενες δεκαετίες που μικρή πρόοδος είχε γίνει σχετικά με την νευροβιολογική βάση του αυτισμού. Ο αυτισμός είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται περισσότερο από τις ενδείξεις και τα συμπτώματα παρά από την αιτιολογία. Στον τομέα της γενετικής υπάρχουν τεράστιες εξελίξεις από έρευνες που παρέχουν αποδείξεις για σπάνιες και κοινές παραλλαγές γονιδίων που συντείνουν στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ και εντοπισμό γονιδίων και γονιδιακών τοποθεσιών που εμπλέκονται (Woodbury-Smith & Scherer, 2018). Οι αιτίες αυτής της νευροαναπτυξιακής διαταραχής, με βάση πληθώρα ερευνών, αποδεικνύεται ότι έχουν γενετικό υπόβαθρο. Η ολοκληρωμένη αιτολόγηση παρουσιάζει εξαιρετικές δυσκολίες λόγω της γενετικής πολυπλοκότητας και της ετερογένειας που παρουσιάζεται. Νεότερες εξελίξεις τα τελευταία 20 χρόνια, μετά την πλήρη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, στον τομέα της έρευνας των γονιδίων και της έκφρασής τους δείχνουν σημεία ότι μπορούν να οδηγήσουν στην ανακάλυψη μιας πλήρους αιτιολογίας, με τελικό στόχο την θεραπευτική προσέγγιση. Η αιτιοπαθογένεση του αυτισμού είναι πολύπλοκη και αποτελεί συνδυασμό παραγόντων στους οποίους συμπεριλαμβάνονται γενετικοί, με σημειακές μεταλλάξεις ή κληρονομικές παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs) (ειδικά εκείνες που επηρεάζουν γονίδια με συναπτική λειτουργία), επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί. Αυτοί οι παράγοντες συνδυαζόμενοι προκαλούν μειωμένη συνδεσιμότητα περιοχών του εγκεφάλου με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα πλήρους επεξεργασίας των πληροφοριών. Συνέπεια αυτού του γεγονότος είναι ελλείμματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση, επικοινωνία και

συμπεριφορά. Η έκταση που θα λάβει η δυσχέρεια εξαρτάται από περιβαλλοντικούς και επιγενετικούς παράγοντες, γεγονός που οδηγεί σε τέτοιο εύρος ώστε να αναφερόμαστε σε αυτιστικό φάσμα. Σχηματική αναπαράσταση των παραπάνω αποτελεί η εικόνα που ακολουθεί.

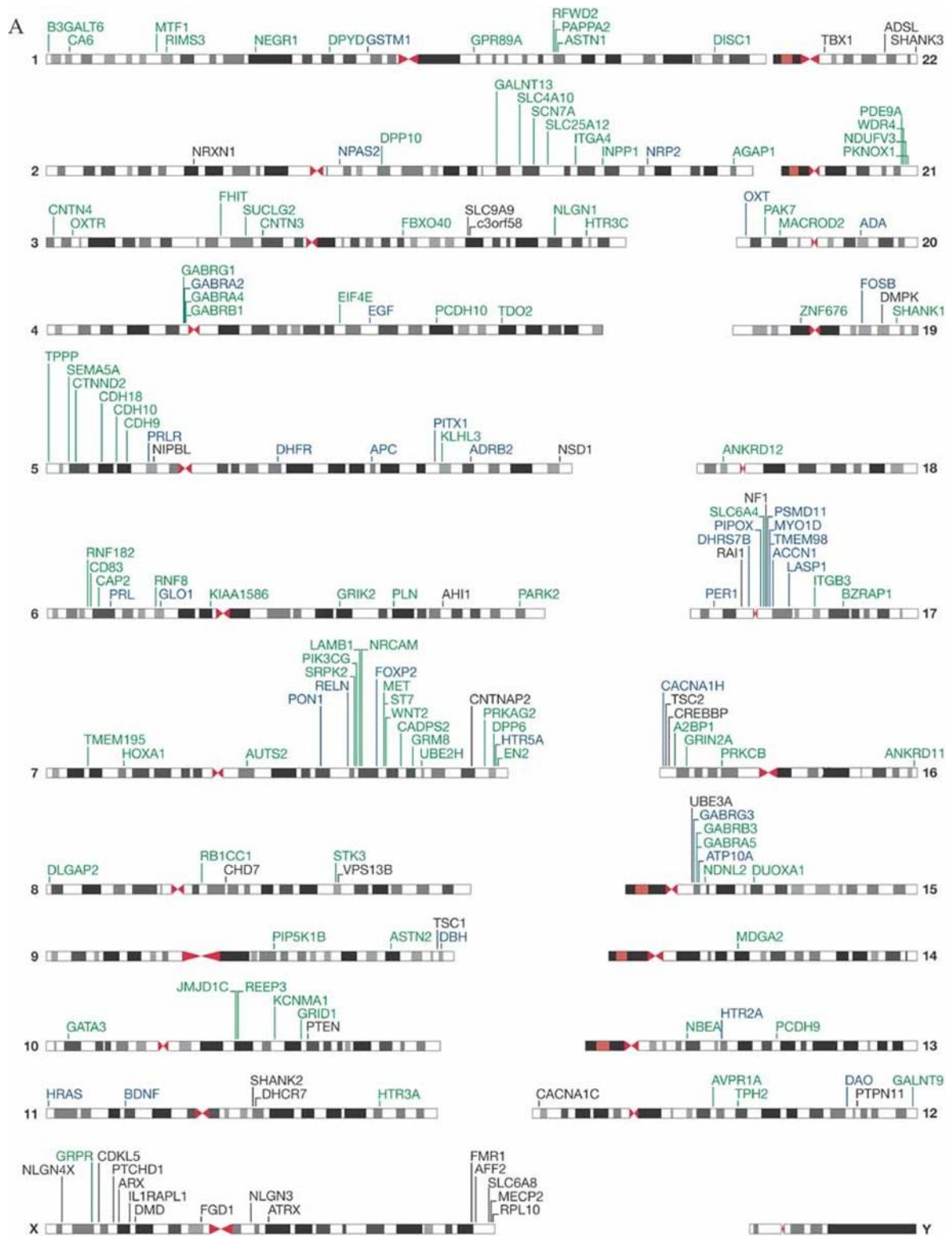


Εικόνα 1. Γενική επισκόπηση πιθανής οδού υποκείμενων μηχανισμών στις ΔΑΦ (Holt & Monaco, 2011).

Στην περίπτωση των ΔΑΦ θεωρείται ότι πολλές μικρές μεταλλαγές σε μεγάλο αριθμό γονιδίων συνολικά σε ένα άτομο μπορούν να συντελέσουν στην εμφάνιση των κοινωνικών δυσχερειών ή των γλωσσικών δυσλειτουργιών. Αν και μεγαλύτερο ποσοστό της νόσου εμφανίζεται σε αρσενικά άτομα, σύμφωνα με έρευνες, η όποια

κληρονομικότητα είναι αυτοσωμικά κληρονομούμενη. Για νευροαναπτυξιακά σύνδρομα που παρουσιάζουν αυτιστικά χαρακτηριστικά, όπως η οζώδης σκλήρυνση και το σύνδρομο του εύθραυστου Χ έχει αποδειχθεί επακριβώς η γενετική αιτιολογία τους και έχει βρεθεί η μεταλλαγή του γονιδίου που τις προκαλεί.

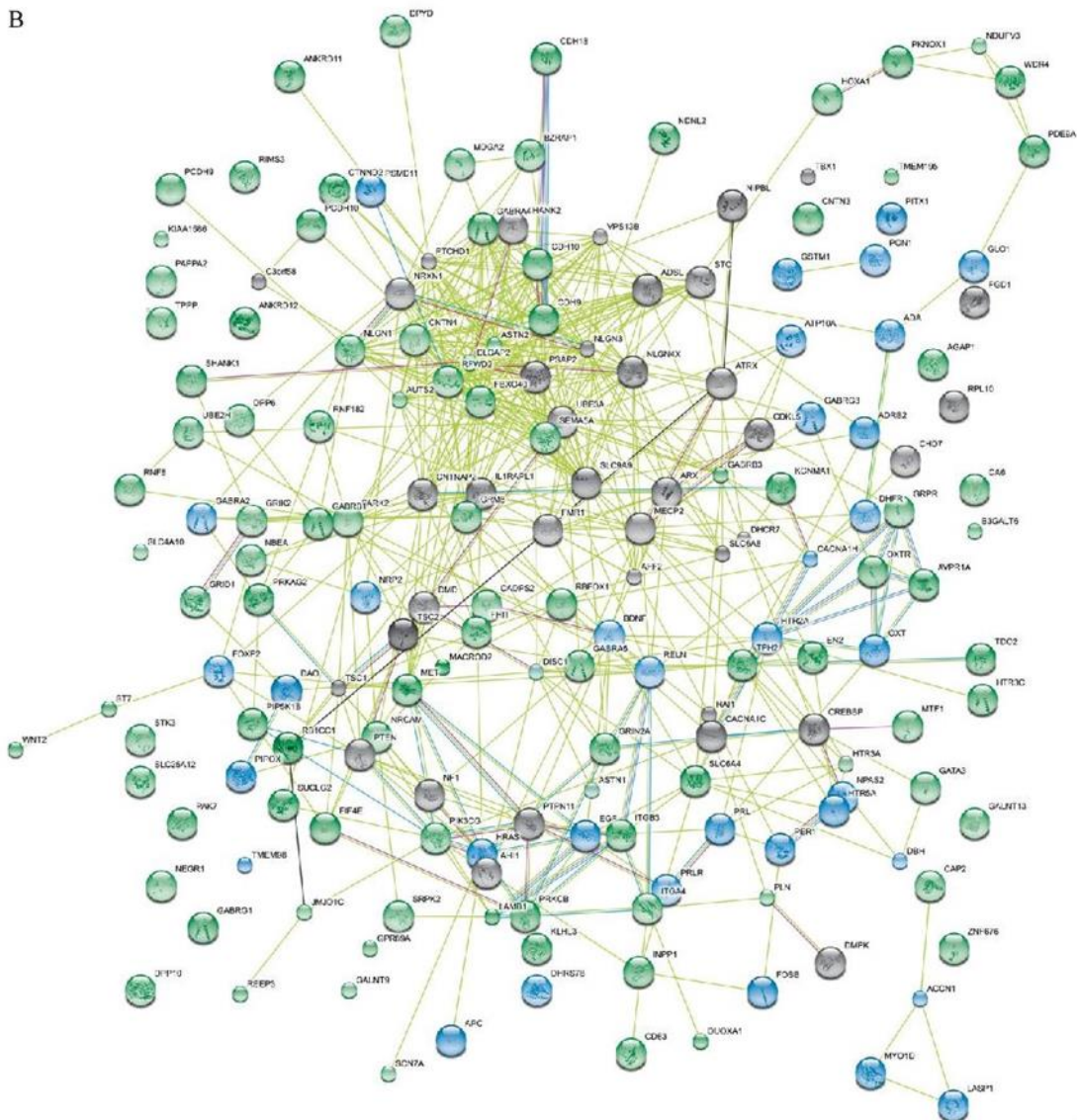
Η κληρονομικότητα των ΔΑΦ έχει υπολογιστεί ότι βρίσκεται σε ποσοστό περίπου 90% και αποτελεί την περισσότερο κληρονομούμενη νευροψυχιατρική διαταραχή με απαρχές στην παιδική ηλικία (Sousa, et al., 2011). Εξ αυτού του γεγονότος έχουν τεράστια σημασία η ανίχνευση και αναγνώριση γονιδίων υψηλής επικινδυνότητας ως προς την εμφάνιση του αυτισμού καθώς και των γονιδιακών τόπων. Οι σχετικές θέσεις των γονιδίων που εμπλέκονται στον αυτισμό φαίνονται στην Εικόνα 2 που ακολουθεί, όπως προκύπτει από τον Περιηγητή Γονιδιώματος του UCSC (UCSC, 2020). Τα γονίδια με μαύρο χρώμα έχουν καταχωρηθεί ως «γνωστά γονίδια ΔΑΦ» και αυτά με πράσινο ως «υποψήφια ΔΑΦ» (Pinto, et al., 2010). Τα γονίδια με το μπλε χρώμα θεωρούνται ως γονίδια που παρουσιάζουν συσχέτιση με ΔΑΦ (Sousa, et al., 2011).



Εικόνα 2. Ιδιογραφική απεικόνιση γονιδίων που εμπλέκονται στον αυτισμό (Holt & Monaco, 2011).

Η πολυπλοκότητα της γενετικής ποικιλομορφίας του αυτισμού αναδεικνύεται επιπρόσθετα στη συνέχεια μέσα από την Εικόνα 3. Απεικονίζεται το δίκτυο γνωστών και προβλέψιμων αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών οι οποίες κωδικοποιούνται από

γονίδια υψηλής αυτιστικής επικινδυνότητας, όπως προήλθε από το εργαλείο αναζήτησης για την Ανάκτηση των αλληλεπιδράσεων Γονιδίων/Πρωτεϊνών (STRING) 9.0 (<http://string.embl.de/>).



Εικόνα 3. Δίκτυο αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών κωδικοποιούμενων από γονίδια που εμπλέκονται στον αυτισμό (Holt & Monaco, 2011).

Παρά τη δυσκολία του εγχειρήματος λόγω του τεράστιου αριθμού γονιδίων και μεταλλαγών αυτών που εμπλέκονται, υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτά συγκλίνουν προς μια μικρότερη ομάδα μοριακών μηχανισμών και μονοπατιών του εγκεφάλου. Έρευνες συγκλίνουν προς έναν αριθμό συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία φέρουν μεταλλάξεις με μεγάλες επιπτώσεις στις ΔΑΦ. Οι αναγνωριζόμενες ως υψηλού αυτιστικού κινδύνου

μεταλλάξεις λαμβάνουν χώρα κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου. Οι συγκριτικές μελέτες μετά-θάνατο εγκεφάλων πασχόντων με φυσιολογικά αναπτυσσόμενους και η γονιδιακή ανάλυση μαζί με την ανάλυση δικτύου πρωτεϊνών έχουν οδηγήσει προς αυτή την κατεύθυνση. Βάση ερευνών οι περισσότερες περιπτώσεις ΔΑΦ έχουν τις απαρχές τους στους πρώτους μήνες της ζωής του βρέφους. Τα γονίδια που έχουν χαρακτηριστεί ως υψηλού αυτιστικού κινδύνου εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό κατά την εμβρυακή εγκεφαλική ανάπτυξη, σχετίζονται με την νευρωνική συναπτικότητα και συμβάλλουν στην ωρίμανση των νευρώνων. Η υψηλή ετερογένεια του αυτισμού έχει τις ρίζες της σε αντίστοιχα υψηλή αιτιολογική ετερογένεια. Η αιτία δεν βρίσκεται σε συγκεκριμένο γονίδιο. Κοινές και σπάνιες μεταλλαγές είναι έχουν συσχετισθεί με τις ΔΑΦ. Αντίθετα με ότι θα αναμενόταν οι συχνές μεταλλαγές σχετίζονται μόνο με το 1-2% των περιπτώσεων. Η εμφάνιση ΔΑΦ είναι αποτέλεσμα συνδυασμού κοινών μεταλλαγών με μεγάλο αριθμό σπάνιων, συχνά επαναλαμβανόμενων ή μη μεταλλαγών. Υπάρχει μια ποικιλία μοριακών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα όπως η κυτταρική προσκόλληση, η απελευθέρωση συναπτικών κυστιδίων και νευροδιαβίβαση, η επεξεργασία και το μάτισμα του RNA και η μετάφραση των πρωτεϊνών. Οι παραλλαγές αυτών των γονιδίων έχουν αποτέλεσμα, κατά την έκφρασή τους, την τροποποίηση στην σύνθεση πρωτεϊνών, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν δυσλειτουργία του φλοιού και διαταράσσουν την συναπτική ομοιότητα. Διαταραχή στην λειτουργία των συνάψεων παρατηρείται και όταν τα κωδικοποιούμενα από τα μεταλλαγμένα γονίδια πρωτεϊνικά προϊόντα δρουν ως ανταγωνιστές των νευροδιαβιβαστών που χρησιμοποιούνται, καταλαμβάνουν την θέση τους και μπλοκάρουν τον υποδοχέα έτσι ώστε το σήμα δεν μπορεί να μεταδοθεί μέσω της σύναψης, με συνέπεια την διακοπή του μονοπατιού. Μεγάλος αριθμός γονιδίων έχουν ως αποτέλεσμα την μεταβολή της συναπτικής λειτουργίας νευρώνων του φλοιού των οποίων ως νευροδιαβιβαστής λειτουργεί το γλουταμικό οξύ (GABA), μέσω του υποδοχέα. Επιπρόσθετα παρατηρείται αύξηση των γλοϊκών κυττάρων που πιθανώς συντείνει σε ένα συναπτικό «κλάδεμα» (Geschwind & State, 2015). Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι δυσκολίες στις λειτουργίες κρίσιμων εγκεφαλικών συστημάτων που οδηγούν στην εμφάνιση αυτιστικών συμπτωμάτων.

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα (Masini, et al., 2020), αναφέρονται σε μελέτες ελέγχου περιπτώσεων σε πληθυσμιακά και ζωικά μοντέλα που έχουν επισημάνει περισσότερα από 800 γονίδια που σχετίζονται με τον αυτισμό. Τα πιο επηρεαζόμενα γονίδια στις ΔΑΦ

κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και στη μεταγραφική ρύθμιση, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και κυρίως στη συναπτική αρχιτεκτονική και λειτουργικότητα. Επικεντρωνόμαστε στην τελευταία κατηγορία, καθώς οι πρόσφατες μελέτες μας έχουν επίσης επισημάνει αλλαγές σε αυτά τα γονίδια που είναι θεμελιώδη για μια σωστή συναπτική λειτουργία. Ο Πίνακας 2 παρέχει μια σύνοψη πολλών γονιδίων που εμπλέκονται σαφώς στις ΔΑΦ, που περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων του γονιδίου SFARI ως γονίδια ΔΑΦ υψηλής πιστότητας (έκδοση 26 Οκτωβρίου 2020, [gene.sfari.org](http://gene.sfari.org)) (SFARI GENE, 2020) που ανήκουν στις άλλες κατηγορίες. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια υποδείχθηκαν στη μεγαλύτερη μελέτη προσδιορισμού αλληλουχίας εξονίων μέχρι σήμερα, καθώς και στη λίστα που περιορίζει τον αριθμό των γονιδίων που εκφράζονται από την αμυγδαλή που σχετίζονται με την κοινωνική παθοφυσιολογία της ΔΑΦ.

Category	Gene Symbol	Gene Name	Alterations	Associated Syndromes
Chromatin regulators	<i>ANKRD11</i>	Ankyrin repeat domain 11	Mutations; copy number loss	KBG syndrome; Cornelia de Lange syndrome
	<i>ARID1B</i>	AT-rich interaction domain 1B	Mutations; copy number loss; copy number gain; translocation	Coffin–Siris syndrome
	<i>ASXL3</i>	ASXL Transcriptional Regulator 3	Mutations	Bainbridge-Ropers syndrome
	<i>ATRX</i>	ATRX Chromatin Remodeler	Mutations; copy number loss	
	<i>AUTS2</i>	Autism susceptibility candidate 2	Mutations; copy number loss; copy number gain; inversion; translocation	
	<i>CHD2</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 2	Mutations; copy number loss	Tourette syndrome
	<i>CHD7</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 7	Mutations; copy number loss; translocation	CHARGE syndrome
	<i>CHD8</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 8	Mutations; copy number loss; copy number gain; translocation	
	<i>CREBBP</i>	CREB-binding protein	Mutations; copy number loss	Rubinstein–Taybi syndrome, Menke-Hennekam syndrome 1, Tourette syndrome
	<i>EHMT1</i>	Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1	Mutations; copy number loss; copy number gain; translocation	Kleefstra syndrome
	<i>MBD5</i>	Methyl-CpG binding domain protein 5	Mutations; copy number loss; copy number gain; inversion; translocation	2q23.1 microdeletion syndrome, Kleefstra syndrome
	<i>MECP2</i>	Methyl CpG binding protein 2	Mutations; copy number loss; copy number gain; promoter methylation	Rett syndrome, X-linked intellectual disability, MECP2 duplication syndrome
<i>SETD5</i>	SET domain containing 5	Mutations; copy number loss		
Transcription factors/regulators	<i>ADNP</i>	Activity-dependent neuroprotector homeobox	Mutations; copy number loss	Helsmoortel-Van der Aa syndrome



Category	Gene Symbol	Gene Name	Alterations	Associated Syndromes
	<i>FOXP1</i>	Forkhead box P1	Mutations; copy number loss; inversion; translocation	Rett syndrome, FOXP1 syndrome, West syndrome,
	<i>FOXP2</i>	Forkhead box P2	Mutations; copy number loss; translocation	FOXP2-related speech and language disorder
	<i>MED13L</i>	Mediator complex subunit 13-like	Mutations; copy number loss; copy number gain	
	<i>POGZ</i>	Pogo transposable element with ZNF domain	Mutations; copy number loss; copy number gain	White–Sutton syndrome
	<i>RAI1</i>	Retinoic Acid Induced 1	Mutations; copy number loss; copy number gain	Smith–Magenis syndrome, Potocki–Lupski syndrome
	<i>TBR1</i>	T-box, brain, 1	Mutations; copy number loss	
	<i>TCF4</i>	Transcription factor 4	Mutations; copy number loss; translocation	Pitt–Hopkins syndrome
	<i>ZBTB20</i>	Zinc finger and BTB domain containing 20	Mutations; copy number loss; translocation	3q13.31 microdeletion syndrome, Primrose syndrome,
mRNA binding and trafficking regulator	<i>FMR1</i> and its pathways	Fragile X mental retardation 1	Mutations; copy number loss	Fragile X syndrome, Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
Protein degradation	<i>UBE3A</i>	Ubiquitin protein ligase E3A	Mutations; copy number gain	Angelman syndrome
	<i>DYRK1A</i>	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A	Mutations; copy number loss; inversion; translocation	
	<i>NFI</i>	Neurofibromin 1	Mutations; copy number loss	
Cell growth/proliferation	<i>PTEN</i> and its pathways	Phosphatase and tensin homolog	Mutations; copy number loss	Cowden syndrome, Macrocephaly/autism syndrome, PTEN hamartoma tumor syndrome
	<i>SYNGAP1</i>	Synaptic Ras GTPase activating protein 1	Mutations; copy number loss; translocation	
	<i>TSC1/TSC2</i>	Tuberous sclerosis 1/2	Mutations	
Protein modification	<i>CDKL5</i>	Cyclin-dependent kinase-like 5	Mutations; copy number loss; copy number gain translocation	Rett syndrome, Angelman syndrome

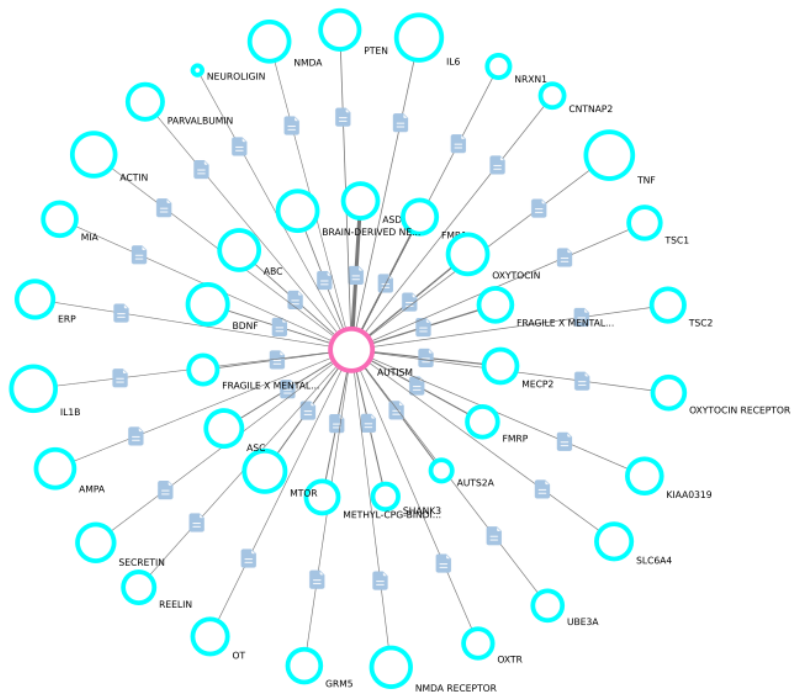
Πίνακας 2. Γονίδια εμπλεκόμενα με τις ΔΑΦ (SFARI GENE, 2020).

Στην συνέχεια χρησιμοποιώντας το εργαλείο βιβλιογραφικής εξερεύνησης και διασύνδεσης βιοϊατρικών εννοιών της ιστοσελίδας <https://www.biovista.com/vizit/> αναζητήθηκαν και βρέθηκαν τα 40 πρώτα από τα γονίδια υψηλής αυτιστικής

επικινδυνότητας σύμφωνα με την συναναφορά τους στην επιστημονική βιβλιογραφία, τα οποία φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί. Σημειώνονται τα γονίδια της ωκυτοκίνης και του υποδοχέα της.

	ΓΟΝΙΔΙΑ (GENES)
1	ASD
2	FMR1
3	OXYTOCIN
4	FRAGILE X MENTAL RETARDATION
5	MECP2
6	FMRP
7	AUTS2A
8	SHANK3
9	METHYL-CPG-BINDING PROTEIN 2
10	MTOR
11	FRAGILE X MENTAL RETARDATION PROTEIN
12	BDNF
13	ABC
14	BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
15	ASC
16	IL6
17	NRXN1
18	CNTNAP2
19	TNF
20	TSC1
21	TSC2
22	OXYTOCIN RECEPTOR
23	KIAA0319
24	SLC6A4
25	UBE3A
26	OXTR
27	NMDA RECEPTOR
28	GRM5
29	OT
30	REELIN
31	SECRETIN
32	AMPA
33	IL1B
34	ERP
35	MIA
36	ACTIN
37	PARVALBUMIN
38	NEUROLIGIN
39	NMDA
40	PTEN

Πίνακας 3. Γονίδια υψηλής αυτιστικής επικινδυνότητας



Powered by Biovista Vizit

Εικόνα 4. Γράφος με τα γονίδια που συνδέονται με τον αυτισμό.

### 2.1.1 The Autism Genome Project (AGP)

Η τεράστια σημασία της εμφάνισης ΔΑΦ για το άτομο, την οικογένεια και την κοινωνία γενικότερα μαζί με την ισχυρή ένδειξη εμπλοκής κληρονομούμενων γενετικών παραγόντων, έχει οδηγήσει στην δημιουργία ερευνητικών ομάδων όπως της The Autism Genome Project (AGP), που η έρευνα της εστιάζει στον εντοπισμό γονιδίων ευαίσθητων στον αυτισμό, δηλαδή στην αποκάλυψη του γονιδιώματος του αυτισμού. Σκοπός της συγκεκριμένης ομάδας είναι να αποσαφηνίσει πλήρως την πολύπλοκη γενετική αιτιολογία του αυτισμού. Ο εντοπισμός αλληλόμορφων γονιδίων ευαίσθητων στον αυτισμό και η ορθή κατανόηση των γενετικών μηχανισμών θα βοηθήσει και στον εντοπισμό των περιβαλλοντικών παραγόντων που συνεπικουρούν για την εκδήλωση της αυτιστικής συμπτωματολογίας. Απώτερος στόχος της έρευνας είναι η ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών για την βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ατόμου με ΔΑΦ. Ακολουθώντας τον αρχικό σχεδιασμό της, η ομάδα χρησιμοποιεί τέσσερις παράλληλες προσεγγίσεις για την ταυτοποίηση των υψηλής επικινδυνότητας για αυτισμό γονιδίων:

1. Σάρωση του γονιδιώματος με μεγάλο αριθμό πολυμορφισμών μονονουκλεοτιδίων (SNPs) σε 4-5 βασικές περιοχές που θεωρείται ότι συνδέονται με τον αυτισμό, για συσχέτιση.
2. Αποσαφήνιση του αυτιστικού φαινότυπου με σκοπό τον προσδιορισμό των γονιδιακών τόπων που επηρεάζουν την έκφραση των αυτιστικών χαρακτηριστικών.
3. Ταυτοποίηση Παραλλαγών Αριθμού Αντιγράφων (CNVs) από πολλά γονοτυπικά δεδομένα υπόκειται σε ανάλυση στην αυτιστική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου, καθώς υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η εκδήλωση του αυτισμού σχετίζεται με γονιδιακή αστάθεια.
4. Γονίδια έντονα υψηλής αυτιστικής επικινδυνότητας, σύμφωνα προηγούμενες ενδείξεις, και λειτουργικότητα που δείχνει εμπλοκή στον αυτισμό και αυτά με μέτρια συσχέτιση εκτιμώνται ως προς την σχέση τους με τον αυτισμό.

Συνέχεια αποτελεί η περαιτέρω ανάλυση και συγκερασμός των ευρημάτων και τα προκύπτοντα γονίδια αξιολογούνται και ακολουθεί ομαδοποίησή τους (UK Research and Innovation, 2020).

## 2.2 Παθοφυσιολογία

Η εγκεφαλική ανάπτυξη στη ΔΑΦ είναι περίπλοκη με τη συμμετοχή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ευρήματα μελετών του εγκεφάλου με τις τεχνικές της νευροαπεικόνισης, οι οποίες επιτρέπουν την *in vivo* εξέτασή του, δείχνουν μια μη φυσιολογική πορεία κατά την ωρίμανση του στη περίπτωση της ΔΑΦ. Σε συνέχεια αυτού του γεγονότος έχουμε διαφορές στη νευροανατομία, τη λειτουργία και τη συνδεσιμότητα εγκεφαλικών συστημάτων που πιθανώς είναι οι αιτίες τις εμφάνισης των αυτιστικών συμπτωμάτων. Σε νήπια ηλικίας 2-4 ετών με ΔΑΦ έχει βρεθεί μεγαλύτερος όγκος εγκεφάλου απ' ότι στα φυσιολογικά αναπτυσσόμενα. Αυτή η αύξηση εξαφανίζεται σε ηλικία 6-8 ετών και μετά καμμία περαιτέρω αύξηση δεν συμβαίνει. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η πορεία ωρίμανσης του εγκεφάλου ατόμων με ΔΑΦ δεν είναι η τυπική και ξεκινάει από μια περίοδο υπερβολικής αύξησης η οποία στη συνέχεια διακόπτεται και ακολουθείται από μια πιθανή περίοδο μείωσης. Οι αλλαγές στην αναπτυξιακή πορεία του εγκεφάλου διαφέρουν ανά εγκεφαλική περιοχή. Ο μετωπικός και ο κροταφικός λοβός επηρεάζονται περισσότερο απ' ότι ο ινιακός και ο βρεγματικός. Άλλες έρευνες έχουν αναφέρει γενικευμένες μεγεθύνσεις σε όλο τον εγκεφαλικό φλοιό σε παιδιά με ΔΑΦ ηλικίας 18-35 μηνών, που μπορούν τελικά να επηρεάσουν την δομή περιοχών του

εγκεφάλου και να προκαλέσουν αλλαγές στην ανατομία του και την συνδεσιμότητα των συστημάτων. Μελετώντας βρέφη οικογενειών με υψηλό γενετικό κίνδυνο εμφάνισης ΔΑΦ βρέθηκε ότι οι διαφορές στον εγκέφαλο μπορούν να παρατηρηθούν ήδη μέσα στα δύο πρώτα έτη της ζωής τους. Μελετήθηκαν ως προς την πυκνότητα του φλοιού και το εμβαδόν επιφανείας, τα οποία πιστεύεται ότι καθορίζονται από διαφορετικά είδη προγονικών κυττάρων, και γι' αυτό είναι σημαντική η διαφοροποίησή τους. Έρευνες έδειξαν ότι η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου οφείλεται σε αύξηση του εμβαδού επιφανείας και όχι σε αύξηση της φλοιϊκής πυκνότητας (Ecker, et al., 2015).

Αυτές οι δύο παράμετροι επηρεάζουν διαφορετικούς γενετικούς και νευροβιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε συμπτώματα ΔΑΦ και έχουν ως αποτέλεσμα διαφοροποιήσεις στην συνδεσιμότητα τμημάτων του εγκεφάλου. Μη φυσιολογική αύξηση στη φαιά ουσία του φλοιού στη ΔΑΦ έχει πιθανή σχέση με την μη φυσιολογική ωρίμανση της λευκής ουσίας. Με την αύξηση της επιφάνειάς του, ο εγκέφαλος χρειάζεται να αναδιπλωθεί για να χωρέσει στον πεπερασμένο χώρο του κρανίου. Η αυξημένη λευκή ουσία μπορεί να ασκεί πίεση στον υπερκείμενο νεοφλοιό, όπως και η φαιά ουσία στον φλοιό. Με την ανώμαλη ανάπτυξη της φαιάς και της λευκής ουσίας οι επηρεαζόμενες περιοχές αδυνατούν να δημιουργήσουν συνδέσεις και να λειτουργήσουν αποτελεσματικά τα εγκεφαλικά δίκτυα.

Ευρήματα διαφόρων μελετών με χρήση fMRI παρουσιάζουν μειωμένη ενεργοποίηση περιοχών που σχετίζονται με τον κοινωνικό εγκέφαλο όταν εκτελούνται εργασίες που σχετίζονται με αναγνώριση συναισθήματος, κοινωνική γνωστική λειτουργία όπως το μεταιχμιακό σύστημα και κυρίως η αμυγδαλή. Τα νευρωνικά συστήματα του εγκεφάλου τα οποία οδηγούν στην αυτιστική συμπτωματολογία θεωρείται ότι έχουν ταυτοποιηθεί και συμπεριλαμβάνουν μετωποκροταφικές και μετωποβρεγματικές περιοχές, το σύμπλεγμα ιππόκαμπου-αμυγδαλής, την παρεγκεφαλίδα, τα βασικά γάγγλια και πρόσθιες και οπίσθιες περιοχές του προσαγωγίου. Έτσι, ανωμαλίες στην περιοχή Broca και στην περιοχή Wernicke σχετίζονται με γλωσσικά ελλείμματα και κοινωνικής λειτουργικότητας, στις μετωποκροταφικές περιοχές και την αμυγδαλή προκαλούν κοινωνικοσυναισθηματικά ελλείμματα, στον κορχομετωπιαίο φλοιό και τον ραβδωτό σώμα έχουν ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενη και στερεοτυπική συμπεριφορά. Παρουσιάζονται προβλήματα σε νευρικές οδούς του εγκεφάλου (frontostriatal circuits) που συνδέουν τον μετωπιαίο λοβό με τα βασικά γάγγλια οι οποίες ελέγχουν τις γνωσιακές

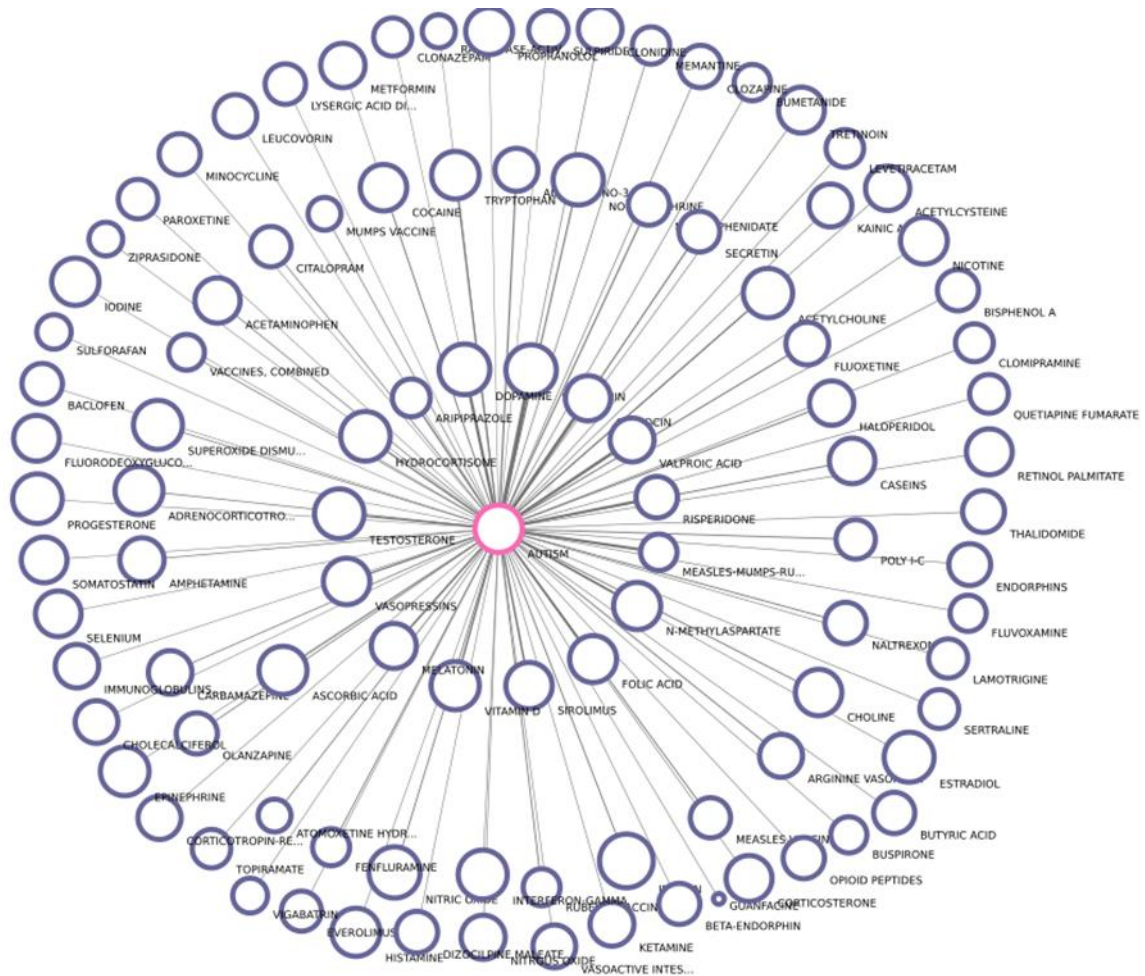
και συμπεριφορικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Αυτές οι αποκλίσεις από το φυσιολογικό αν και παρατηρούνται σε άτομα με ΔΑΦ δεν είναι χαρακτηριστικές μόνο των ΔΑΦ αλλά παρουσιάζονται και σε άλλες ψυχικές διαταραχές. Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την ανάπτυξη του εγκεφάλου στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή, όπου γενικά έχει παρατηρηθεί ελάττωση του συνολικού όγκου του εγκεφάλου σε επιφάνεια και πυκνότητα φλοιού, μεγαλύτερη απ' ότι σε άτομα χωρίς ΔΑΦ (Ecker, et al., 2015).

Με τη χρήση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχουν βρεθεί αλλαγές στη συνδεσιμότητα περιοχών. Αυξημένη ενεργοποίηση στο οπίσθιο τμήμα και μειωμένη στο πρόσθιο. Η μειωμένη συνδεσιμότητα των μετωποβρεγματικών συστημάτων έχει σχέση με την εκδήλωση ελλειμματικής προσοχής στον αυτισμού. Σε όλες τις έρευνες παρατηρήθηκε ελαφρά μετατόπιση στις περιοχές του φλοιού, γεγονός που ίσως αντανακλά την λειτουργική αντιστάθμιση περιοχών του φλοιού και έλλειμμα στη συνήθη εξειδίκευση του φλοιού για την εκτέλεση ενεργειών. Με την ίδια τεχνική για την κατάσταση ηρεμίας, η συνδεσιμότητα που παρατηρήθηκε υποδεικνύει ανωμαλίες στους εγγενείς μηχανισμούς σκέψης, συναισθήματος, συμπεριφοράς και ρυθμίσεων αυτών (Minschew & Keller, 2010). Έρευνα πάνω στην επιγενετική τροποποίηση του υποδοχέα (OXTR) της ωκυτοκίνης έδειξε ότι η υπερμεθυλίωση του υποδοχέα συνδέεται με την υποσυνδεσιμότητα περιοχών του εγκεφάλου, η οποία όπως αναφέρθηκε στην παθοφυσιολογία του αυτισμού λαμβάνει χώρα στις περιπτώσεις ΔΑΦ (Andari & Rilling, 2020).

### 2.3 Βιολογικά μονοπάτια αυτισμού

Με τις διεξαχθείσες έρευνες επιβεβαιώνεται η σύνδεση μεταξύ των γονιδίων και της ανάπτυξης του εγκεφάλου στον αυτισμό. Συνδέοντας την πληθώρα ερευνών των τελευταίων ετών, ο γονιδιακός παράγοντας με γονίδια αναγνωρισμένα ως υψηλού αυτιστικού κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες της δομής και της λειτουργικής συνδεσιμότητας περιοχών του εγκεφάλου και συγκεκριμένα αυξημένης σε μικρά μονοπάτια και ελαττωμένης σε μεγάλα, των οποίων τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση των δυσχερειών του αυτισμού. Παράδειγμα που αφορά την παρούσα εργασία αποτελούν τα γονίδια της ωκυτοκίνης και της βασοπρεσίνης και των υποδοχέων τους. Αλλαγές αυτών συνιστούν αυτιστικό κίνδυνο και έχουν ως αποτέλεσμα διαφοροποιήσεις στον όγκο της αμυγδαλής και στην λειτουργική συνδεσιμότητα του υποθαλάμου (Ecker, et al., 2015).





Εικόνα 6. Γράφος με τα φάρμακα που συνδέονται με τον αυτισμό.

Από την επεξεργασία των γράφων προέκυψαν δύο πίνακες με τα μονοπάτια και τα φάρμακα που σχετίζονται βιβλιογραφικά με τον αυτισμό. Στον πίνακα 4, με πράσινο σημειώνονται τα μονοπάτια που σχετίζονται με τις δύο προς μελέτη ορμόνες την ωκυτοκίνη και την βασοπρεσίνη. Στον πίνακα 5, των φαρμάκων, σημειώνονται με πράσινο οι δύο ορμόνες και επιπρόσθετα τα φάρμακα που σχετίζονται με την ωκυτοκίνη (κίτρινο) και με την βασοπρεσίνη (πορτοκαλί).

<b>ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ (PATHWAY)</b>		
INNATE IMMUNE RESPONSE	HOMEOSTATIC PROCESS	CIRCADIAN RHYTHM
REGULATION OF GENE EXPRESSION	FEMALE PREGNANCY	SENSORY PERCEPTION
DNA METHYLATION	GROOMING BEHAVIOR	TRANSLATION
HOMOLOGOUS RECOMBINATION	CELL ACTIVATION	STARTLE RESPONSE
CHROMOSOME BREAKAGE	CALCIUM-MEDIATED SIGNALING	IMMUNE RESPONSE
EXPLORATION BEHAVIOR	MOTOR LEARNING	RNA INTERFERENCE



CELL DEATH	PROTEIN TRANSPORT	EMBRYO DEVELOPMENT
APOPTOTIC PROCESS	ASSOCIATIVE LEARNING	MOTOR BEHAVIOR
DNA REPAIR	DETOXIFICATION	AGGRESSIVE BEHAVIOR
CYTOKINE PRODUCTION	INFLAMMATORY RESPONSE	FEEDING BEHAVIOR
CHROMATIN REMODELING	LOCOMOTION	ANATOMICAL STRUCTURE MORPHOGENESIS
CELL CYCLE	SOCIAL BEHAVIOR	NEURON MIGRATION
CELL GROWTH	ACTION POTENTIAL	SHORT-TERM MEMORY
CELL DIFFERENTIATION	NEURON MIGRATION	SENSORY PERCEPTION OF SMELL
AUTOPHAGY	EATING BEHAVIOR	SEROTONIN BIOSYNTHETIC PROCESS
CELL DIVISION	AGING	LONG-TERM MEMORY
CELL ADHESION	SEROTONIN UPTAKE	NERVOUS SYSTEM DEVELOPMENT
GLUCOSE METABOLIC PROCESS	PARTURITION	SYNAPSE MATURATION
PROPRIOCEPTION	PREPULSE INHIBITION	BRAIN DEVELOPMENT
CATABOLIC PROCESS	GENE SILENCING	NEUROTRANSMITTER SECRETION
CEREBRAL CORTEX DEVELOPMENT	WNT SIGNALING PATHWAY	CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEVELOPMENT
EXCRETION	CELL MIGRATION	PATHOGENESIS
REFLEX	LIPID METABOLIC PROCESS	VISUAL PERCEPTION
SYSTEM DEVELOPMENT	SECRETION	SYNAPTIC SIGNALING
DEVELOPMENTAL PROCESS INVOLVED IN REPRODUCTION	ENDOCYTOSIS	SYNAPSE ASSEMBLY
MATERNAL BEHAVIOR	DOSAGE COMPENSATION BY INACTIVATION OF X CHROMOSOME	HYPERSENSITIVITY
INNERVATION	FERTILIZATION	REGENERATION
HABITUATION	LACTATION	MYELINATION
SENSITIZATION	MATING	OPERANT CONDITIONING
RUMINATION	NEUROGENESIS	COGNITION
SEGMENTATION	RNA SPLICING	SENSORY PERCEPTION OF SOUND
OBSERVATIONAL LEARNING	SWIMMING	METHYLATION

Πίνακας 4. Μονοπάτια Αυτισμού

### ΦΑΡΜΑΚΑ (DRUGS)

ARIPIRAZOLE	OLANZAPINE	OPIOID PEPTIDES
SEROTONIN	CARBAMAZEPINE	CORTICOSTERONE
OXYTOCIN	ASCORBIC ACID	BETA-ENDORPHIN
DOPAMINE	AMPHETAMINE	KETAMINE
VALPROIC ACID	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	GUANFACINE
MEASLES-MUMPS-RUBELLA VACCINE	SUPEROXIDE DISMUTASE	VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE
RISPERIDONE	VACCINES, COMBINED	INTERFERON-GAMMA
N-METHYLASPARTATE	ACETAMINOPHEN	NITROUS OXIDE
FOLIC ACID	CITALOPRAM	DIZOCILPINE MALEATE
SIROLIMUS	MUMPS VACCINE	HISTAMINE
VITAMIN D	PROPRANOLOL	EVEROLIMUS

MELATONIN	CLONIDINE	VIGABATRIN
TESTOSTERONE	SULPIRIDE	TOPIRAMATE
VASOPRESSINS	MEMANTINE	CORTICOTROPIN- RELEASING HORMONE
HYDROCORTISONE	CLOZAPINE	EPINEPHRINE
COCAINE	BUMETANIDE	CHOLECALCIFEROL IMMUNOGLOBULINS, INTRAVENOUS
TRYPTOPHAN	TRETINOIN	
ALPHA-AMINO-3-HYDROXY-5-METHYL-4- ISOXAZOLEPROPIONIC ACID	KAINIC ACID	SELENIUM
NOREPINEPHRINE	LEVETIRACETAM	SOMATOSTATIN
METHYLPHENIDATE	ACETYLCYSTEINE	PROGESTERONE
SECRETIN	NICOTINE	FLUORODEOXYGLUCOSE F18
ACETYLCHOLINE	BISPHENOL A	BACLOFEN
FLUOXETINE	CLOMIPRAMINE	IODINE
HALOPERIDOL	QUETIAPINE FUMARATE	ZIPRASIDONE
CASEINS	RETINOL PALMITATE	PAROXETINE
POLY I-C	THALIDOMIDE	SULFORAFAN
NALTREXONE	ENDORPHINS	MINOCYCLINE LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE
CHOLINE	FLUVOXAMINE	LEUCOVORIN
ARGININE VASOPRESSIN	LAMOTRIGINE	METFORMIN
MEASLES VACCINE	SERTRALINE	
INSULIN	ESTRADIOL	CLONAZEPAM RAS GTPASE-ACTIVATING PROTEINS
RUBELLA VACCINE	BUTYRIC ACID ATOMOXETINE HYDROCHLORIDE	BUSPIRONE
NITRIC OXIDE		
FENFLURAMINE		

Πίνακας 5. Φάρμακα σχετιζόμενα με τον αυτισμό

Ακολούθησε η ανάλυση των στοιχείων που προαναφέρθηκαν και η τομή των δύο πινάκων αποτυπώνεται στο επόμενο πίνακα όπου σημειώνονται τα κοινά μονοπάτια του αυτισμού με τις δύο ορμόνες και τα φάρμακα που σχετίζονται με αυτά.

MONOPATI (PATHWAY)	DAPMAKA (DRUGS)						
INNATE IMMUNE RESPONSE							
REGULATION OF GENE EXPRESSION							
DNA METHYLATION	OXYTOCIN	ESTRADIOL	NITRIC OXIDE	TESTOSTERONE	HYDROCORTISONE	DOPAMINE	PROGESTERONE
HOMOLOGOUS RECOMBINATION							
CHROMOSOME BREAKAGE							
EXPLORATION BEHAVIOR							
CELL DEATH							
APOPTOTIC PROCESS							
DNA REPAIR							
CYTOKINE PRODUCTION							
CHROMATIN REMODELING							
CELL CYCLE							
CELL GROWTH							
CELL DIFFERENTIATION	OXYTOCIN	DOPAMINE	TESTOSTERONE	ACETYLCHOLINE	NITRIC OXIDE	PROPRANOLOL	CORTICOSTERONE
AUTOPHAGY							
CELL DIVISION	VASOPRESSINS	ESTRADIOL	TESTOSTERONE	ACETYLCHOLINE	NITRIC OXIDE	PROPRANOLOL	CORTICOSTERONE
CELL ADHESION							
GLUCOSE METABOLIC PROCESS	VASOPRESSINS	INSULIN	DOPAMINE	CORTICOSTERONE	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	ACETYLCHOLINE	NITRIC OXIDE
PROPRIOCEPTION							
CATABOLIC PROCESS							
CEREBRAL CORTEX DEVELOPMENT							
EXCRETION	OXYTOCIN	ARGININE VASOPRESSIN	VASOPRESSINS	HYDROCORTISONE	NOREPINEPHRINE	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	EPINEPHRINE
REFLEX	VASOPRESSINS	OXYTOCIN	EPINEPHRINE	NOREPINEPHRINE	ENDORPHINS	DOPAMINE	ACETYLCHOLINE
SYSTEM DEVELOPMENT							
DEVELOPMENTAL PROCESS INVOLVED IN REPRODUCTION							
MATERNAL BEHAVIOR	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	CORTICOSTERONE	NOREPINEPHRINE	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE	PROGESTERONE	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE
INNERVATION	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	NOREPINEPHRINE	DOPAMINE	ACETYLCHOLINE	NITRIC OXIDE	PROPRANOLOL
HABITUATION							
SENSITIZATION							
RUMINATION							
SEGMENTATION							
OBSERVATIONAL LEARNING							
SENSORY PERCEPTION OF SOUND							
METHYLATION							
HOMEOSTATIC PROCESS	OXYTOCIN	ARGININE VASOPRESSIN	HYDROCORTISONE	NOREPINEPHRINE	INSULIN	ENDORPHINS	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE
FEMALE PREGNANCY	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	HYDROCORTISONE	DOPAMINE	PROGESTERONE	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE
GROOMING BEHAVIOR							
CELL ACTIVATION							
CALCIUM-MEDIATED SIGNALING							
MOTOR LEARNING							
PROTEIN TRANSPORT							
ASSOCIATIVE LEARNING	VASOPRESSINS	DOPAMINE	ACETYLCHOLINE	PROPRANOLOL	CORTICOSTERONE	SEROTONIN	ENDORPHINS
DETOXIFICATION							
INFLAMMATORY RESPONSE							
LOCOMOTION	VASOPRESSINS	DOPAMINE	ACETYLCHOLINE	CORTICOSTERONE	SEROTONIN	ENDORPHINS	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE
SOCIAL BEHAVIOR	OXYTOCIN	ARGININE VASOPRESSIN	VASOPRESSINS	DOPAMINE	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE	CORTICOSTERONE	HYDROCORTISONE
ACTION POTENTIAL							
NEURON MIGRATION							
EATING BEHAVIOR							
AGING	VASOPRESSINS	SEROTONIN	HYDROCORTISONE	NOREPINEPHRINE	INSULIN	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	ENDORPHINS
SEROTONIN UPTAKE							
PARTURITION	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	PROGESTERONE	HYDROCORTISONE	ENDORPHINS	INSULIN	HYDROCORTISONE
PREPULSE INHIBITION							
GENE SILENCING							
WNT SIGNALING PATHWAY							
CELL MIGRATION							
LIPID METABOLIC PROCESS							
SECRETION	OXYTOCIN	ARGININE VASOPRESSIN	SEROTONIN	HYDROCORTISONE	NOREPINEPHRINE	INSULIN	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE
ENDOCYTOSIS							
DOSAGE COMPENSATION BY INACTIVATION OF X CHROMOSOME							
FERTILIZATION							
LACTATION	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	DOPAMINE	TESTOSTERONE	CORTICOSTERONE	PROGESTERONE	HYDROCORTISONE
MATING							
NEUROGENESIS							
RNA SPLICING							
SWIMMING							
CIRCADIAN RHYTHM	OXYTOCIN	ARGININE VASOPRESSIN	VASOPRESSINS	HYDROCORTISONE	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	ENDORPHINS	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE
SENSORY PERCEPTION	OXYTOCIN	ENDORPHINS	SEROTONIN	ACETYLCHOLINE	NOREPINEPHRINE	DOPAMINE	HYDROCORTISONE
TRANSLATION	VASOPRESSINS	TESTOSTERONE	ACETYLCHOLINE	NITRIC OXIDE	PROPRANOLOL	CORTICOSTERONE	HISTAMINE
STARTLE RESPONSE							
IMMUNE RESPONSE							
RNA INTERFERENCE							
EMBRYO DEVELOPMENT							
MOTOR BEHAVIOR							
AGGRESSIVE BEHAVIOR	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	DOPAMINE	TESTOSTERONE	PROPRANOLOL	CORTICOSTERONE	SEROTONIN
FEEDING BEHAVIOR	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	INSULIN	ENDORPHINS	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE	HYDROCORTISONE	DOPAMINE
ANATOMICAL STRUCTURE MORPHOGENESIS							
NEURON MIGRATION							
SHORT-TERM MEMORY							
SENSORY PERCEPTION OF SMELL							
SEROTONIN BIOSYNTHETIC PROCESS							
LONG-TERM MEMORY							
NERVOUS SYSTEM DEVELOPMENT							
SYNAPSE MATURATION							
BRAIN DEVELOPMENT	VASOPRESSINS	OXYTOCIN	ACETYLCHOLINE	ESTRADIOL	HYDROCORTISONE	CORTICOSTERONE	NOREPINEPHRINE
NEUROTRANSMITTER SECRETION							
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DEVELOPMENT							
PATHOGENESIS	VASOPRESSINS	OXYTOCIN	HYDROCORTISONE	INSULIN	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE	ENDORPHINS	TESTOSTERONE
VISUAL PERCEPTION							
SYNAPTIC SIGNALING							
SYNAPSE ASSEMBLY							
HYPERSENSITIVITY							
REGENERATION							
MYELINATION							
OPERANT CONDITIONING							
COGNITION	OXYTOCIN	VASOPRESSINS	DOPAMINE	TESTOSTERONE	ACETYLCHOLINE	CORTICOSTERONE	SEROTONIN

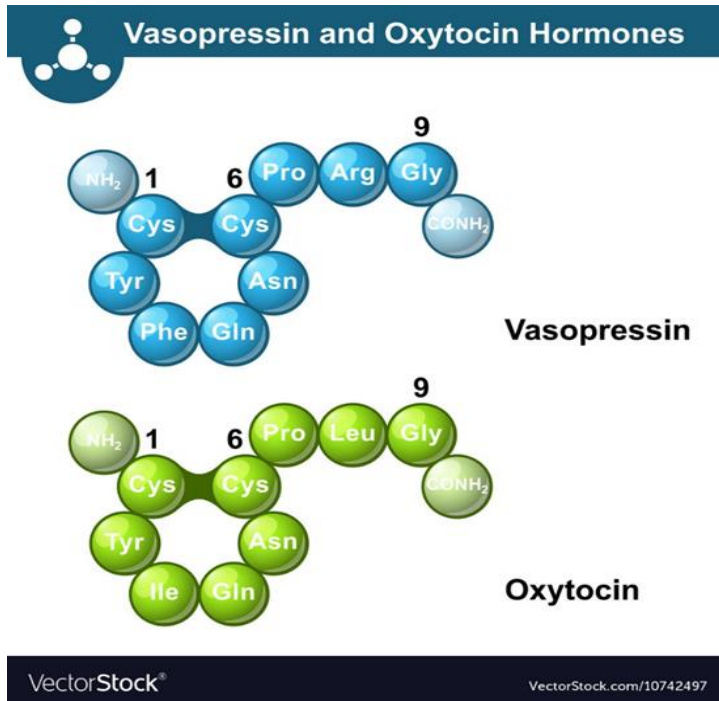
Πίνακας 6. Μονοπάτια αυτισμού και χημικές ουσίες.

Οι ορμόνες οι οποίες αφορούν την παρούσα εργασία, ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη, εμπλέκονται αμφότερες στα μονοπάτια της ομοιοστατικής διαδικασίας, του κερκάδιου ρυθμού, της εγκυμοσύνης, της μητρικής συμπεριφοράς, των αντανακλαστικών, της απέκκρισης, της διαδικασίας απόπτωσης, της σηματοδότησης μέσω ιόντων ασβεστίου, της κοινωνικής συμπεριφοράς, της διατροφικής συμπεριφοράς, της γήρανσης, του τοκετού, της γαλουχίας, της έκκρισης, της διέγερσης, της επιθετικής συμπεριφοράς, της παθογένεσης, της εγκεφαλικής ανάπτυξης και της γνωστικής λειτουργίας.

Παρατηρείται ότι οι δύο ορμόνες εμπλέκονται τόσο στα μονοπάτια που σχετίζονται με την διαδικασία της γονιμοποίησης όσο και με αυτά που συμμετέχουν η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη. Στην συνέχεια θα μελετήσουμε τις δύο αυτές ορμόνες.

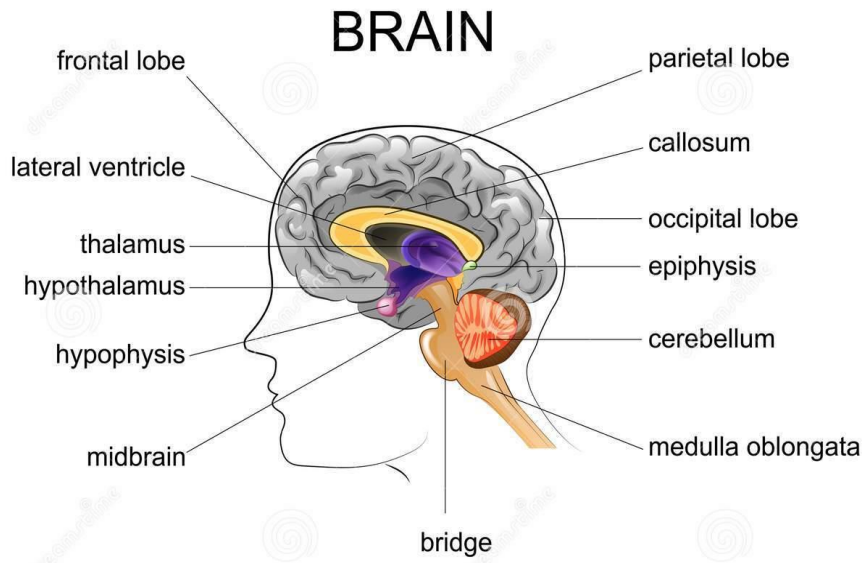
### Κεφάλαιο 3: Ωκυτοκίνη και Βασοπρεσίνη

Ο υποθάλαμος είναι μια πολύ σημαντική, μικρή σε έκταση, λειτουργική περιοχή του στελέχους του εγκεφάλου στο έδαφος της τρίτης κοιλίας και αποτελεί κέντρο ομοιόστασης



Εικόνα 7. Ωκυτοκίνη και Βασοπρεσίνη

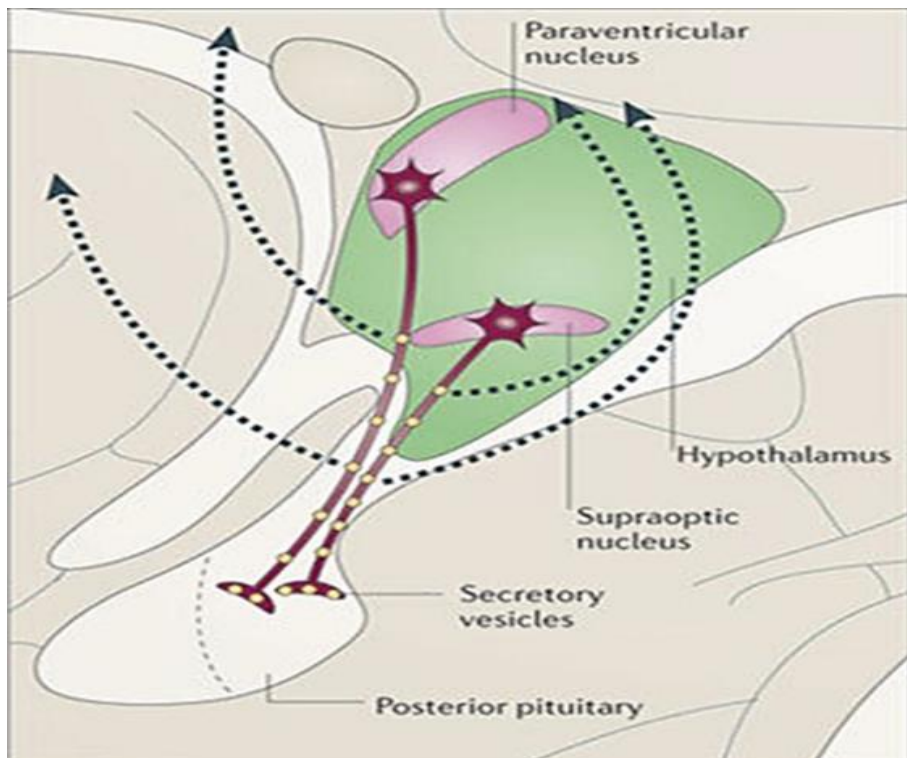
του οργανισμού. Ελέγχοντας τον αδένα της υπόφυσης συνδέει το νευρικό σύστημα με το σύστημα των ενδοκρινών αδένων. Οι πυρήνες του αποτελούνται από νευρικά κύτταρα που έχουν ικανότητα παραγωγής ορμονών. Χωρίς να είναι απόλυτα γνωστός ο αριθμός των παραγόμενων ορμονών, έχουν αναγνωρισθεί 8 πεπτίδια που χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: α) Οπίσθιες υποφυσιακές ορμόνες και β) Υποφυσιοτρόποι ορμόνες. Η ωκυτοκίνη (OXT) και η βασοπρεσίνη (με την συμπερίληψη του σύμπλοκου αργινίνη-βασοπρεσίνη AVP) αποτελούν τις οπίσθιες υποφυσιακές ορμόνες. Οι ορμόνες δρουν ως χημικά μηνύματα και έχουν ουσιώδη ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης, συνδέοντας περιοχές του εγκεφάλου και τον εγκέφαλο με το υπόλοιπο σώμα. Ο εγκέφαλος ρυθμίζει την έκκριση των ενδοκρινών αδένων και αυτοί με την σειρά τους δρώντας στο ΚΝΣ τροποποιούν τη λειτουργία του εγκεφάλου.



Download from  
**Dreamstime.com**  
This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 99616181  
 © Viktoria Kabanova | Dreamstime.com

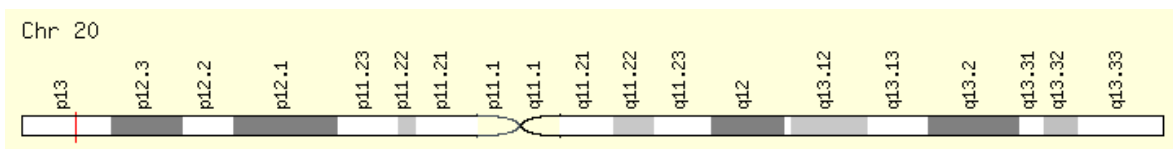
Εικόνα 8. Ανατομία ανθρώπινου εγκεφάλου



Εικόνα 9. Ορμονικό σύστημα υποθαλάμου - υπόφυσης

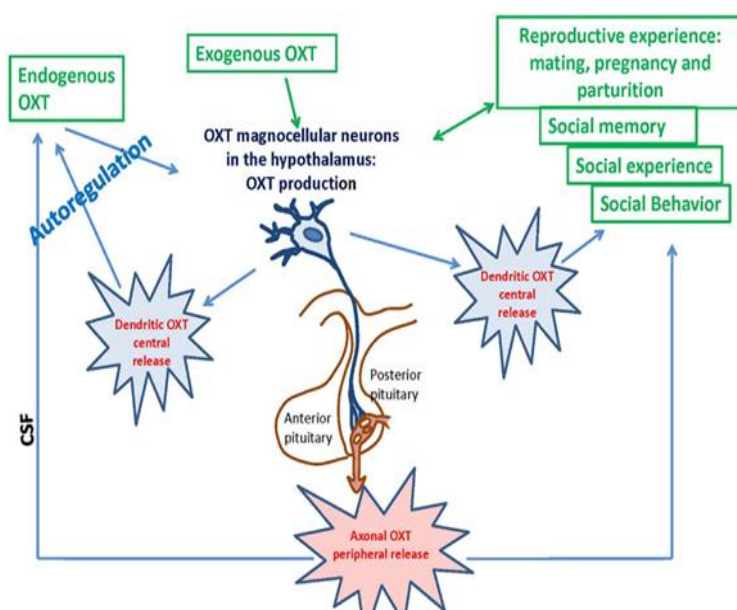
Η βασοπρεσίνη (VP) και η ωκυτοκίνη (OXT) παρουσιάζουν ομοιότητες αλλά είναι και διακριτά μόρια. Ως προς την χημική τους σύσταση είναι πεπτίδια αποτελούμενα από

9 αμινοξέα. Διαφορά τους η ισολευκίνη στη θέση 3 και η λευκίνη στην 8 για την ωκυτοκίνη και φαινυλαλανίνη στη θέση 3 και αργινίνη στην 8 για την βασοπρεσίνη. Ο μοριακός τύπος της ωκυτοκίνης είναι  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  και της βασοπρεσίνης  $C_{46}H_{65}N_{15}O_{12}S_2$ . Βρίσκονται σε όλα τα σπονδυλωτά. Η ωκυτοκίνη είναι γνωστή και ως ορμόνη της μητρότητας, με δράση κατά τη διάρκεια του τοκετού και του θηλασμού. Η βασοπρεσίνη είναι αντιδιουρητική ορμόνη και αυξάνει την αρτηριακή πίεση του αίματος. Απελευθερώνονται και με τη σωματική επαφή στα θηλαστικά (Nikolakoroulos, et al., 2000). Παράγονται από κύτταρα του υπεροπτικού, Supraoptic nucleus (SON), και παρακοιλιακού πυρήνα, Paraventricular nucleus (PVN), του υποθαλάμου από πρόδρομα πεπτίδια και μεταφέρονται κατά μήκος των νευραξόνων τους στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης όπου και εκκρίνονται (Panago, et al., 2020). Το γονίδιο και των δύο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20 στη θέση 20p13 (GeneCards, 2020; GeneCards, 2020).



Εικόνα 10. Γονιδιακή εικόνα του χρωμοσώματος της θέσης 20p13 (HGNC 20p13, Entrez Gene 20p13, Ensembl)

Αμφότερα τα νευροπεπτίδια είναι αναγκαία για την κοινωνική μνήμη, γεγονός που αποτέλεσε το έναυσμα για την συγγραφή της παρούσης εργασίας. Πειράματα σε ποντίκια

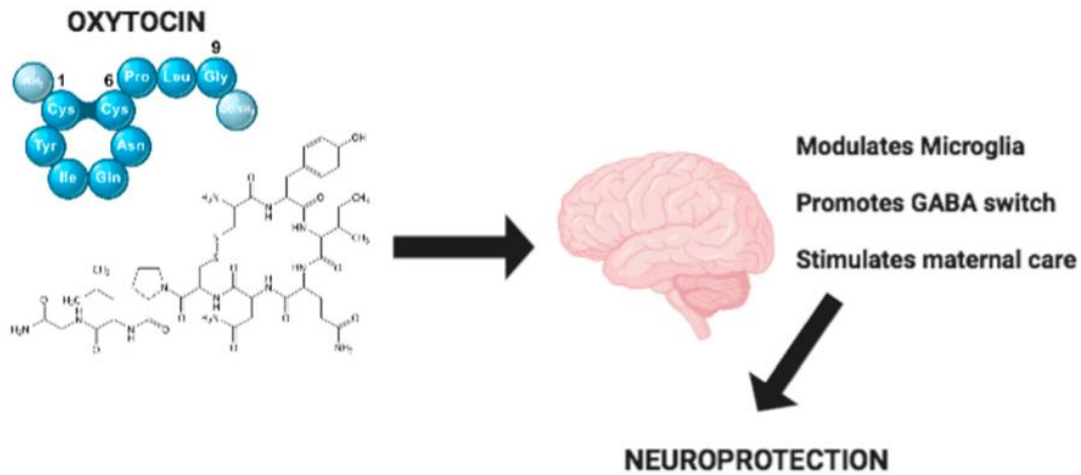


Εικόνα 11. Ο διπλός ρόλος της ωκυτοκίνης (Loratina, et al., 2013).

γενετικά τροποποιημένα έτσι ώστε στην μία περίπτωση να έχουν έλλειψη ωκυτοκίνης (Lukas, et al., 2013) και στην άλλη βασοπρεσίνης (Bielsky, et al., 2004), έδειξαν κοινωνική αμνησία. Δηλαδή δεν θυμούνταν άλλα ποντίκια παρόλο που είχαν έρθει σε επαφή μαζί τους πολλές φορές. Η κοινωνική μνήμη

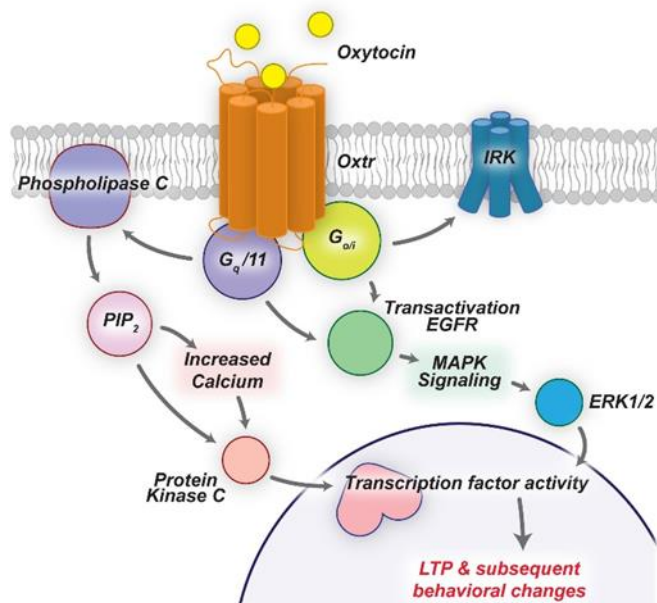
είναι αποτέλεσμα της δράσης τους στην αμυγδαλή και στο πλάγιο διάφραγμα.

### 3.1 Ωκυτοκίνη και νευρικός ιστός



Εικόνα 12. Μηχανισμοί νευροπροστασίας της ωκυτοκίνης (Panago, et al., 2020).

Η αλληλουχία των αμινοξέων στο πεπτιδίο της OXT είναι H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> (PubChem, n.d.). Στην δευτεροταγή δομή της σχηματίζεται ένας δακτύλιος μέσω δισουλφιδικού δεσμού που σχηματίζεται μεταξύ των κυστεϊνικών μορίων των θέσεων 1 και 6. Στην δομή αυτή οφείλει την λειτουργικότητα της καθώς συνδέεται με



Εικόνα 13. Οι καταρράκτες σηματοδότησης ωκυτοκίνης οδηγούν σε LTP και αλλαγές συμπεριφοράς. Οι OXTRs είναι υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες που μπορούν να ενεργοποιήσουν έναν αριθμό καθοδικών οδών κατά τη σύνδεση του υποδοχέα (Pekarek, et al., 2020).



συγκεκριμένο τρόπο με τον υποδοχέα της. Η έκφραση του γονιδίου OXTR έχει αποτέλεσμα την δημιουργία ενός ανενεργού πεπτιδίου, μιας προορμόνης, το οποίο μετά από υδρόλυση μετατρέπεται στην ενεργή ωκυτοκίνη. Από το ίδιο γονίδιο κωδικοποιείται, επίσης, και η μεταφέρουσα πρωτεΐνη νευροφυσίνη Ι. Τοποθετείται σε κυστίδια και αξονικά μεταφέρεται στα άκρα των νευρώνων του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης (νευροϋπόφυση), όπου αποθηκεύεται ώσπου να απελευθερωθεί στην κυκλοφορία του αίματος. Συντίθεται επίσης στον πλακούντα, στην μήτρα, στο ωχρό σώμα, στους όρχεις, στον θύμο αδένα, το πάγκρεας και τους νεφρούς. Η OXTR δρα στο ΚΝΣ και στο ΠΝΣ μέσω υποδοχέων, οι οποίοι στενά συνδεδεμένοι με τους υποδοχείς της βασοπρεσίνης και βρίσκονται στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαστικού αδένα. Συνδέεται με τον υποδοχέα της (OXTR), που είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη 389 αμινοξέων που όσον αφορά το γονίδιό του, εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3 στη θέση 3p25. Η σύνδεση προκαλεί την ενεργοποίηση του OXTR και έχει ως αποτέλεσμα μια αλληλουχία διακυτταρικών αλληλεπιδράσεων και γεγονότων που αποτελούν το μονοπάτι της ωκυτοκίνης. Τα αυξημένα ενδοκυτταρικά επίπεδα ασβεστίου ενεργοποιούν το ένζυμο κινάση της ελαφριάς αλυσίδας την μυοσίνης, το οποίο με την σειρά του προκαλεί τον σχηματισμό της συσταλτής πρωτεΐνης ακτινομυοσίνης. Αποτέλεσμα του σχηματισμού αυτής είναι η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών είτε πρόκειται για την μήτρα και τις συσπάσεις της κατά τον τοκετό ή για τους μαστικούς αδένες προκαλώντας την γαλουχία (Panaro, et al., 2020). Η εύρεση του mRNA του υποδοχέα της στον εγκέφαλο φανερώνει τις συνέπειες της σύνδεσής τους και τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος της ωκυτοκίνης στον εγκέφαλο. Έρευνες σε πειραματόζωα έχουν δείξει υψηλές συγκεντρώσεις του στον υποθάλαμο, στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα και στην αμυγδαλή. Το μονοπάτι της ωκυτοκίνης είναι ένα πολύπλευρο σύστημα σχετιζόμενο με διάφορες βιολογικές λειτουργίες. Η ωκυτοκίνη βρέθηκε σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου όπου λειτουργώντας ως νευροδιαβιβαστής ρυθμίζει μια ποικιλία κοινωνικών συμπεριφορών όπως κοινωνική γνωστική λειτουργία και καλλιέργεια κοινωνικών δεσμών. Μελέτες έχουν δείξει τον σημαντικό ρόλο που παίζει στον σχηματισμό κοινωνικών δεσμών, στην αναπαραγωγή, στον τοκετό και την περίοδο μετά τον τοκετό. Η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος ως ορμόνη υπεύθυνη για την διάταση του τραχήλου της μήτρας και την συστολή των λείων μυϊκών ινών κατά τη διάρκεια του τοκετού και παράλληλα δίνει ερεθίσματα στις θηλές για τον θηλασμό. Έτσι βοηθάει στον τοκετό, στον δεσμό μητέρας-παιδιού και στην παραγωγή

γάλακτος. Εμπλέκεται επίσης στη γνωστική λειτουργία, στην σεξουαλική και την μητρική συμπεριφορά και στη ρύθμιση καρδιαγγειακών λειτουργιών. Πρόσφατες έρευνες δεικνύουν ότι μπορεί να έχει και αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ρύθμισης της ανοσοποιητικής και αντιφλεγμονώδους αντίδρασης. Η ωκυτοκίνη ανακαλύφθηκε το 1906 από τον Χένρι Ντέιλ. Η μοριακή δομή της καθορίστηκε το 1952. Το 1953 ο αμερικανός βιοχημικός Vincent du Vigneaud πραγματοποίησε τη σύνθεση της οξυτοκίνης, καθιστώντας την την πρώτη πολυπεπτιδική ορμόνη που συντέθηκε (Wikipedia, 2020).

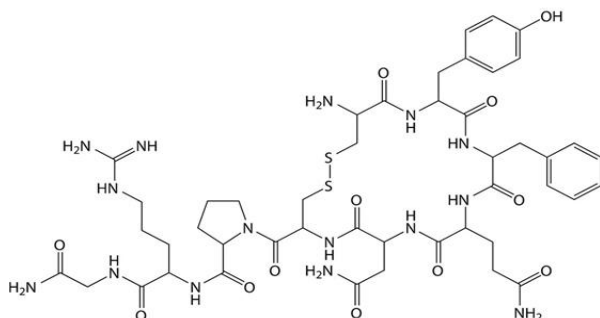
### 3.1.1 Η χρήση της ωκυτοκίνης ως φαρμακευτικό σκεύασμα

Η ωκυτοκίνη χρησιμοποιείται ως φαρμακευτικό σκεύασμα με το όνομα Oxytocin ή Oxitocina και είναι συνθετικό κυκλικό πεπτίδιο 9 αμινοξέων. Παρασκευάζεται συνθετικά για να αποφευχθούν πιθανές επιμολύνσεις από την βασοπρεσίνη και άλλα ολιγοπεπίδια με βιολογική δραστηριότητα. Σκευάσματα καθαρής ωκυτοκίνης κυκλοφορούν στο εμπόριο με τα ονόματα Oxytocin, Pitocin, Syntocinon. Υπάρχουν σε υγρή μορφή, σε ενέσιμη και σε διάλυμα για ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση και κυκλοφορούν στις ΗΠΑ και στον Καναδά. Η ωκυτοκίνη αποτελεί από το 1980 εγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα σε ανθρώπους και ζώα. Κατατάσσεται από βιολογική άποψη στις ορμόνες και στις θεραπείες με βάση πρωτεΐνες. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία για την επαγωγή συστολών της μήτρας και ενίσχυση του τοκετού σε περιπτώσεις όπως η επαγωγή ή η επίσπευση του τοκετού, ο έλεγχος της μετά τον τοκετό αιμορραγίας της μήτρας, ο τερματισμός της εγκυμοσύνης και η εκτίμηση της αναπνευστικής ικανότητας του εμβρύου. Προωθεί τις συσπάσεις της μήτρας αυξάνοντας την ενδοκυτταρική συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου  $Ca^{2+}$ , το οποίο με την σειρά του ενεργοποιεί το ένζυμο κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης. Το ένζυμο αυτό καταλύει την δημιουργία της συσταλτής πρωτεΐνης ακτινομυοσίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για τις μυϊκές συσπάσεις. Υποδοχείς της ωκυτοκίνης υπάρχουν στην μυϊκή επένδυση της μήτρας, των οποίων η συγκέντρωση αυξάνεται πολύ κατά την εγκυμοσύνη, φτάνοντας στο μέγιστο κατά τον πρόωρο τοκετό (Drugbank, n.d.).

### 3.2 Βασοπρεσίνη ή Αργινίνη Βασοπρεσίνη (AVP) και νευρικό σύστημα

Η AVP συντίθεται, επίσης, ως προορμόνη στον υποθάλαμο που μετατρέπεται στη συνέχεια στο εννεαπεπτίδιο που αποτελεί την ορμόνη. Υπάρχουν τρεις υποδοχείς της, από τους οποίους ο ένας σχετίζεται με την κοινωνική συμπεριφορά και σχετίζονται στενά με

## Vasopressin Hormone



VectorStock® [VectorStock.com/6212329](https://www.vectorstock.com/6212329)

Εικόνα 14. Βασοπρεσίνη.

τον υποδοχέα της OXT. Η αλληλουχία των αμινοξέων της είναι: H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub> και όπως και στην OXT οι δύο κυστεΐνες ενώνονται με δισουλφιδικό δεσμό σχηματίζοντας δακτύλιο. Μαζί με την μεταφέρουσα πρωτεΐνη, νευροφυσίνη 2, αποθηκεύεται σε κυστίδια στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης (νευροϋπόφυση) και εκεί εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος (PubChem, n.d.). Μέρος της απελευθερώνεται άμεσα και στον εγκέφαλο και επηρεάζει την κοινωνική συμπεριφορά. Περίπου μία με δύο ώρες απαιτούνται για την όλη διαδικασία παραγωγής μεταφοράς και αποθήκευσης. Η ενεργοποίηση της προορμόνης πιστεύεται ότι πραγματοποιείται κατά την μεταφορά της στους νευράξονες. Επιδρά κυρίως σε τρία συστήματα οργάνων. Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, στο ουροποιητικό και στο κυκλοφορικό. Έτσι φαίνεται ότι εμπλέκεται στη δημιουργία της μνήμης, στη ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και θερμοκρασίας. Στην κοινωνική συμπεριφορά επιδρά όταν απελευθερώνεται στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας. Προκαλεί την επιθετικότητα αρσενικών προς αρσενικά και φαινόμενα απιστίας (γονιδιακή παραλλαγή του υποδοχέα της βασοπρεσίνης που σχετίζεται με την ικανότητα του αρσενικού να προσκολλάται στη σύντροφό του). Η βασοπρεσίνη συμβάλει στην ομοιόσταση και στη ρύθμιση της ισορροπίας του νερού στον οργανισμό, της γλυκόζης και των αλάτων στο αίμα. Εκκρίνεται σε περιπτώσεις κυτταρικής αφυδάτωσης κατά τις οποίες διεγείρονται κύτταρα του προσθίου υποθαλάμου δίνοντας σήμα για πρόσληψη ύδατος και έκκριση της ορμόνης. Όργανα στόχοι της τα αρτηριόλια που συσπώνται, το ήπαρ στο οποίο προωθείται η γλυκογονόλυση, η αδενούπόφυση με

αύξηση απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (ACTH) και οι νεφροί στους οποίους αυξάνεται η διαπερατότητα σε νερό με αποτέλεσμα την συμπύκνωση των ούρων. Οι μεγάλες συγκεντρώσεις της αυξάνουν την αρτηριακή πίεση προκαλώντας μέτρια αγγειοσύσπαση και μειώνει την πίεση στους κόλπους της καρδιάς σε περιπτώσεις μεγάλων αιμορραγιών. Οι επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές του αυτισμού πιθανώς επηρεάζονται από την AVP, καθώς θεωρείται νευροδιαβιβαστής με περιοχές στόχους την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, το ραβδωτό σώμα και τον επικλινή πυρήνα. Οι δυσλειτουργίες του συστήματος της AVP μπορούν να αποδοθούν σε λόγους όπως χαμηλών επιπέδων της ορμόνης λόγω μειωμένης παραγωγής, αλλαγών στο σύστημα μεταφοράς, προβλημάτων στον υποδοχέα ή αλλαγής στα γλοία.

### 3.2.1 Η χρήση της βασοπρεσίνης ως φαρμακευτικό σκεύασμα

Η βασοπρεσίνη, γνωστή και ως αντιδιουρητική ορμόνη, χρησιμοποιείται ως φαρμακευτικό σκεύασμα με τα ονόματα Vasopressin ή Vasopressina και όπως έχει αναφερθεί είναι ένα πεπτίδιο εννέα αμινοξέων που εκκρίνεται από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Προκαλεί επαναπορρόφηση του νερού πίσω στην κυκλοφορία μετά από την σύνδεση με τους υποδοχείς της στα νεφρικά σωληνάκια. Αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο από το 1971 στον Καναδά όπου και κυκλοφορεί, όπως και στις ΗΠΑ. Στο εμπόριο κυκλοφορεί με τα ονόματα Vasopressin, Vasopressin, Pitressin και Pressyn Ar. Μπορεί να βρίσκεται σε υγρή φαρμακοτεχνική μορφή, ενέσιμη ή διαλύματος. Χορηγείται ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, υποδόρια, ή ενδορινικά για θεραπείες ενοούρησης, πολυουρίας, διαβήτη insipidus, πολυδιψίας και οισοφαγικών αιμορραγικών κρισμών. Συνδέεται με καταστάσεις οξείας κυκλοφορικής ανεπάρκειας. Η βασοπρεσίνη έχει τρεις υποδοχείς: ο υποδοχέας V1a (ο οποίος ξεκινά αγγειοσυστολή, γλυκονεογένεση ήπατος, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και απελευθέρωση του παράγοντα VIII), ο υποδοχέας V1b (ο οποίος μεσολαβεί στην έκκριση κορτικοτροπίνης από την υπόφυση) και ο υποδοχέας V2 που ελέγχει την ελεύθερη επαναπορρόφηση νερού στη νεφρική μυελό. Η σύνδεση της βασοπρεσίνης με τον υποδοχέα V2 ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, που με τη σειρά της απελευθερώνει τα κανάλια νερού 2 στα κύτταρα που ευθυγραμμίζουν τον νεφρικό μυελικό πόρο. Αυτό επιτρέπει να επαναπορροφηθεί νερό έτσι ώστε τα ούρα να είναι πιο πυκνά (DrugBank, 2020).

## Κεφάλαιο 4: Η ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη ως φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τον αυτισμό

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το βασικότερο πρόβλημα του αυτισμού, οι δυσχέρειες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, δεν έχει αποδειχθεί ότι ανταποκρίνεται σε φαρμακευτικές αγωγές. Η χρήση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των προβληματικών συμπεριφορών όπως υπερδραστηριότητα, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, στερεοτυπικά επαναλαμβανόμενες κινήσεις, αυτοτραυματισμοί. Όπως όλα τα φάρμακα, έχουν παρενέργειες οι οποίες πρέπει να σταθμίζονται όταν προτείνεται η χορήγησή τους. Τα βασικά ηρεμιστικά έχουν μελετηθεί και συγκεκριμένα η ρισπεριδόνη έδειξε σημαντικά οφέλη μέσα σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων (McCracken, et al., 2002). Η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών είναι αμφιλεγόμενη και φαίνεται ότι λειτουργούν καλύτερα σε ενήλικες και εφήβους απ' ότι σε παιδιά. Τα διεγερτικά μπορούν να βοηθήσουν σε προβλήματα προσοχής αλλά έχουν υψηλά ποσοστά παρενεργειών (Jahromi, et al., 2008). Οι λεγόμενες «κοινωνικές» ορμόνες που εξετάζουμε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα προς βελτίωση των κοινωνικών δυσχερειών των ΔΑΦ, με την επαναστόχευση τους στο συγκεκριμένο μονοπάτι.

### 4.1 Ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη ως υποψήφια φαρμακευτικά σκευάσματα για τον αυτισμό

Τα περισσότερο υποσχόμενα μονοπάτια είναι αυτά των λεγομένων «κοινωνικών» πεπτιδικών ορμονών, της ωκυτοκίνης και της βασοπρεσίνης λόγω του ρόλου τους σε κοινωνικούς δεσμούς και συμπεριφορές (Lim & Young, 2006). Υποψίες της εμπλοκής τους υπήρχαν αρκετά χρόνια πριν (Modahl, et al., 1992). Έρευνες έχουν δείξει ότι η ενδορινική χορήγηση ωκυτοκίνης αυξάνει την συναισθηματική αναγνώριση σε ενήλικους με ΔΑΦ και βελτιώνει την βλεμματική επαφή (Guastella, et al., 2008). Παραλλαγές του γονιδίου του υποδοχέα της ωκυτοκίνης έχουν συνδεθεί με αυτιστικές διαταραχές (Wermter, et al., 2010), αν και όχι με όλες (Tansey, et al., 2010).

Αισιοδοξία ότι αυτά τα σκευάσματα μπορούν να έχουν επίδραση στα συμπτώματα προέρχεται από το γεγονός ότι υπάρχουν αποδείξεις για την πρώτη πλαστικότητα του εγκεφάλου. Κατά την περίοδο της πλαστικότητας του εγκεφάλου και

μετά πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι μπορεί να αναστραφεί η έκφραση των υπόπτων γονιδίων (Woodbury-Smith & Scherer, 2018).

## 4.2 Κλινικές δοκιμές

Καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν εγκεκριμένες φαρμακευτικές αγωγές για τα βασικά συμπτώματα των ΔΑΦ, αποτελεί ανεκπλήρωτη ανάγκη η έρευνα σ' αυτόν τον τομέα. Η διευκόλυνση της ζωής των ατόμων που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού αποτελεί επείγουσα ανάγκη. Η δυσρυθμισμένη ωκυτοκίνη είναι παράγοντας εμφάνισης δυσκολιών στην κοινωνική αλληλεπίδραση του ατόμου. Από τις έρευνες επιβεβαιώνεται αυτό που παλαιότερα ευρήματα μελετών έχουν δείξει, ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ αυτιστικών χαρακτηριστικών και συγκεντρώσεων των ορμονών στο αίμα. Αν και ο ρόλος των νευροπεπτιδίων στις κοινωνικές δεξιότητες του ατόμου έχει αποδειχθεί, λίγες έρευνες έχουν γίνει με σκοπό την χρήση τους ως φαρμακευτικά σκευάσματα. Η βασοπρεσίνη έχει εγκριθεί από τον FDA, οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ, για χρήση σε ορισμένες παιδιατρικές παθήσεις, όπως του ύπνου. Σε ενήλικες η λήψη ενδορινικής ΟΧΤ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την κοινωνική ζωή και μειώνει την επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά. Αντικείμενο πολλών ερευνών αποτελεί η διερεύνηση των αποτελεσμάτων της και σε παιδιά και εφήβους.

Για την διερεύνηση της χρήσης των εξεταζόμενων ορμονών ως φαρμακευτικά σκευάσματα και των αποτελεσμάτων σχετικών ερευνών, μέσω της ιστοσελίδας των κλινικών δοκιμών [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), έγινε αναζήτηση και δημιουργήθηκε αρχείο με όλες τις κλινικές δοκιμές πάνω σε θεραπευτικές προσεγγίσεις του αυτισμού. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τον πίνακα των δοκιμών, προχωρήσαμε στην δημιουργία ενός νέου πίνακα με περιεχόμενα τις κλινικές δοκιμές αποκλειστικά με θεραπευτικές προσεγγίσεις που αφορούν χημικές ουσίες, βιολογικές και γενετικές προσεγγίσεις. Από αυτόν τον πίνακα καταλήξαμε στον πίνακα που ακολουθεί και περιέχει τις κλινικές δοκιμές που η θεραπευτική παρέμβαση έχει βάση την ωκυτοκίνη ή την βασοπρεσίνη.

rank	title	status	intervention
405	Effects of Intranasal Administration of a Single Dose of Oxytocin Using a Novel Device in Adults With Autism Spectrum Disorder	Completed	24IU intranasal oxytocin
107	Autism Oxytocin Brain Project	Completed	24IU of Oxytocin
714	Oxytocin Versus Cord Blood for Improving Autistic Disorder	Enrolling by invitation	Autologous umbilical cord blood
224	Intranasal Oxytocin for the Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders (ASD)	Completed	Intranasal Oxytocin
249	Single Dose Intranasal Oxytocin and Cognitive Effects in Autism	Active, not recruiting	Intranasal Oxytocin
317	INtranasal OXYTocin for the Treatment of Autism Spectrum Disorders	Completed	Intranasal Oxytocin
431	Intranasal Oxytocin for the Treatment of Autism Spectrum Disorders	Completed	Intranasal Oxytocin
552	Probiotics and Oxytocin Nasal Spray on Social Behaviors of Autism Spectrum Disorder (ASD) Children	Completed	intranasal oxytocin
679	Intranasal Oxytocin for the Treatment of Children and Adolescents With ASD (OXY)	Completed	Intranasal Oxytocin
714	Oxytocin Versus Cord Blood for Improving Autistic Disorder	Enrolling by invitation	Intranasal oxytocin
809	A Study of Oxytocin for the Treatment of Social Impairment in Individuals With High Functioning Autism Spectrum Disorder	Active, not recruiting	Intranasal Oxytocin
814	An Open-Label Trial of Oxytocin in Adolescents With Autism Spectrum Disorders	Active, not recruiting	Intranasal Oxytocin
997	The Effects of Oxytocin on Affective Touch	Completed	intranasal oxytocin
1004	Oxytocin Modulates Eye Gaze Behavior During Social Processing	Unknown status	intranasal oxytocin Intranasal Oxytocin (Trade name: Syntocinon)
233	Intranasal Oxytocin and Learning in Autism	Completed	intranasal placebo
997	The Effects of Oxytocin on Affective Touch	Completed	intranasal placebo
1006	Effects of Oxytocin Dose Frequency on Behavioral and Neural Responses	Unknown status	Nasal Sprays OCYTOCINA - SPRAY NASAL
174	Oxytocin in Adolescents With Autism Spectrum Disorders	Terminated	
76	Intranasal Oxytocin in the Treatment of Autism	Completed	Oxytocin
132	Triadic Interactions of Families With Autism and Oxytocin	Withdrawn	Oxytocin
147	Brain Imaging of Intranasal Oxytocin Treatment in Autism	Completed	Oxytocin
218	An fMRI Study of the Effect of Intravenous Oxytocin vs. Placebo on Response Inhibition and Face Processing in Autism	Completed	Oxytocin
236	Modulating Socially Adaptive Mirror System Functioning in Autism by Oxytocin	Completed	Oxytocin
380	A Study of Oxytocin in Children and Adolescents With Autistic Disorder	Completed	Oxytocin
416	A Randomized, Controlled Trial of Intranasal Oxytocin as an Adjunct to Behavioral Therapy for Autism Spectrum Disorder	Completed	Oxytocin
421	Oxytocin in Spectrum Autism Disorders	Completed	Oxytocin
904	Dyad Oxytocin Study (DOS)	Completed	Oxytocin
1011	Oxytocin Effect on Attentional Bias Towards Emotional Expression Faces in Individuals With High and Low Autistic Traits: A Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study	Unknown status	oxytocin

670	Oxytocin and Social Cognitive Skills Groups	Recruiting	Oxytocin and social cognitive skills group
60	Study of Oxytocin in Autism to Improve Reciprocal Social Behaviors	Completed	Oxytocin Nasal Spray
101	Intranasal Oxytocin Treatment for Social Deficits in Children With Autism	Completed	Oxytocin nasal spray
1029	Modulation of Reinforcement Learning	Completed	Oxytocin vs. Placebo
484	The Effects of Oxytocin on Complex Social Cognition in Autism Spectrum Disorders	Unknown status	Syntocinon
210	Neural and Behavioral Effects of Oxytocin in Autism Spectrum Disorders	Completed	Syntocinon (Oxytocin)
89	Intranasal Oxytocin and Learning in Autism	Withdrawn	Syntocinon (synthetic oxytocin)
1053	Examining Dose-Related Effects of Oxytocin on Social Cognition Across Populations	Suspended	Syntocinon 24 Intranasal Units (IU)
269	The Role of Vasopressin in the Social Deficits of Autism	Completed	Vasopressin
447	Brain Imaging Study of Adults With Autism Spectrum Disorders	Completed	Vasopressin
188	Intranasal Vasopressin Treatment in Children With Autism	Recruiting	Vasopressin (USP) Injectable Solution [Vasostrict]

Πίνακας 6. Πίνακας κλινικών δοκιμών θεραπευτικών προσεγγίσεων αυτισμού με δραστική ουσία την ωκυτοκίνη (OXT) και την βασοπρεσίνη (VP).

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια βρέθηκαν 41 κλινικές δοκιμές από τις οποίες οι 26 έχουν ολοκληρωθεί ενώ από τις υπόλοιπες 15 οι περισσότερες είναι ενεργές, κάποιες είναι σε εκκρεμότητα και λίγες έχουν αποσυρθεί. Οι κλινικές δοκιμές στην πλειονότητά τους προβαίνουν σε εκτίμηση των βελτιώσεων συμπεριφοράς που παρατηρούνται και σε αποσαφήνιση των νευροφυσιολογικών αλλαγών που μπορούν να καθοδηγήσουν την χορήγησή τους.

Η μορφή χορήγησης τους αποτελεί κρίσιμο σημείο καθώς δεν υπάρχουν σε μορφή χαπιού. Στις ΗΠΑ υπάρχει μόνο η ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία παρουσιάζει ουσιαστικά προβλήματα, εκτός από άποψη πρακτικής, όπως το ότι δεν είναι δεδομένο ότι περνά τον φραγμό αίματος-εγκεφάλου. Πλεονεκτεί η ενδορινική χορήγηση, καθώς ξεπερνά τον φραγμό και είναι εύκολο να χορηγηθεί, αν και σε κάποιες χρησιμοποιήθηκε συσκευή αναπνοών. Μία από τις δοκιμές που βρίσκεται στα αρχικά στάδια θα πραγματοποιηθεί με ενδοφλέβια χορήγηση βασοπρεσίνης. Ως προς την συσκευή των ρινικών ψεκασμών, σε



κάποιες έρευνες χρησιμοποιούνται τύποι εξελιγμένων συσκευών έτσι ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση. Στην μεγάλη πλειοψηφία των δοκιμών χρησιμοποιείται τεχνητή οξυτοκίνη σε σπρέι ρινικών ψεκασμών, με την ονομασία SINTOCINON, και η δόση είναι συνήθως 24 IU συνολικά ανά ημέρα. Ποσότητα η οποία αλλάζει ανάλογα με το βάρος. Οι περισσότερες δοκιμές είναι σε παιδιά και εφήβους, τους οποίους διαχωρίζουν, αλλά και σε ενήλικες. Επίσης οι συμμετέχοντες, όταν δεν πρόκειται για παιδιά, είναι στην συντριπτική πλειοψηφία τους άνδρες λόγω των αλλαγών στην συγκέντρωση της ΟΧΤ στο πλάσμα λόγω του εμμηνορροϊκού κύκλου.

Οι μελέτες αφορούν πρωταρχικά την ασφάλεια της χορηγήσεώς τους ως φάρμακα, τον προσδιορισμό της ανεκτικότητας και την αποτελεσματικότητα τους στις αυτιστικές δυσχέρειες των οποίων τα χαρακτηριστικά φιλοδοξούν να βελτιώσουν. Σε αρκετές πραγματοποιείται επιπρόσθετη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τις θεραπείες. Εξετάζονται οι επιδράσεις τους στις κοινωνικές γνωστικές λειτουργίες σε συνάρτηση με τις δόσεις και την συχνότητά τους. Προσπάθεια γίνεται για την εξακρίβωση της βέλτιστης δόσης, τον ιδανικότερο συνδυασμό ποσότητας δόσεως και αποτελεσμάτων, και του χρονικού διαστήματος το οποίο συνεχίζεται αυτή η βελτίωση στην λειτουργικότητα των ασθενών μετά την διακοπή της χορήγησης. Μέσω δοκιμών πραγματοποιείται η εκτίμηση των βραχυχρόνιων και τα μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της χορήγησης τους ως φαρμακευτικό σκεύασμα. Επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε κάποιες έρευνες γίνεται επιπλέον μετά από χρονικό διάστημα 1 μηνός, 3 μηνών και ενός έτους. Με την χρήση λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) εγκεφάλου σε καταστάσεις λειτουργίας και ανάπαυσης, αξιολογούνται οι επιδράσεις τους στην εγκεφαλική λειτουργία. Οι αξιολογήσεις των αποτελεσμάτων πραγματοποιούνται ακόμα με έρευνες συμπεριφοράς, με γνωστικές εξετάσεις, με έλεγχο της κίνησης ματιών, με έλεγχο της αναγνώρισης προσώπου, με έλεγχο του καρδιακού ρυθμού και με εξετάσεις σάλιου, ούρων και αίματος, όπου υπολογίζονται τα επίπεδα των ορμονών και μεταβολιτών. Σε κάποιες δοκιμές πραγματοποιείται και μελέτη του DNA.

Στην αξιολόγηση μέσω του fMRI παρακολουθείται η ενεργοποίηση τμημάτων του εγκεφάλου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Μελετάται ο τρόπος που η ΟΧΤ μεταβάλλει τον τρόπο που ο εγκέφαλος ατόμων με ΔΑΦ επεξεργάζεται τα πρόσωπα και η αναστολή απόκρισης, δηλαδή της ικανότητα διακοπής συνεχιζόμενων απαντήσεων σε περίπτωση που είναι αποτελεσματικές ή παρεμβαίνουν στην επίτευξη ενός στόχου. Διερευνώνται

μοτίβα ενεργοποίησης, ως συνέπεια της ΟΧΤ, σε εγκεφαλικά δίκτυα που εμπλέκονται στην κοινωνική γνωστική λειτουργία και η αναστολή της απόκρισης. Επίσης εκτιμώνται οι διαφορές που παρατηρούνται ανάμεσα σε διαφορετικές ποσότητες δόσεων, από 8IU έως και 40IU ορμόνης ανά ημέρα.

#### 4.2.1 Ωκυτοκίνη και κλινικές δοκιμές

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές αφορούν την ωκυτοκίνη. Μέσω των κλινικών δοκιμών είναι σημαντικό να οριστεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για να περιοριστούν οι όποιες παρενέργειες. Έρευνα στη Νορβηγία σε ενήλικα άτομα με ΔΑΦ έδειξε ότι τα 8IU εφάπαξ δόσης ωκυτοκίνης βελτιώνουν σημαντικά την εικόνα των συμπτωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και εξ αυτού η ομάδα συμπέρανε ότι οι χαμηλότερες δόσεις είναι εξίσου αποδοτικές και χωρίς παρενέργειες. Δόση άνω των 24IU δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση της βελτίωσης. Εκκρεμής προς έρευνα είναι η υπόθεση ότι από τα 24 IU και πάνω χάνεται. Επίσης παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα βασοπρεσίνης δεν αυξήθηκαν, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίδραση. Το συναίσθημα της χαράς αυξάνεται σημαντικά αλλά και το συναίσθημα της οργής, το οποίο ως τα 24 IU δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Από αυτή τη δόση και πέρα η οργή αυξανόταν σε μέτριο βαθμό. Συνολικό συμπέρασμα είναι ότι η χορήγησή της ΟΧΤ αυξάνει την ευαισθησία της συνολικής συναισθηματικής αντίληψης, ιδίως της ευτυχίας. Η ΟΧΤ ρυθμίζει το μέγιστο των θετικών και των αρνητικών συναισθημάτων (Quintana, et al., 2017).

Βελτίωση στην επεξεργασία κοινωνικών πληροφοριών, στην αναγνώριση συναισθημάτων και την κοινωνική μάθηση παρουσιάστηκε επίσης σε δοκιμή σε παιδιά με την χορήγηση εφάπαξ ημερήσιας δόσης 24IU. Στα ευρήματα αυτής της έρευνας, που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, συμπεριλαμβάνεται και το γεγονός ότι τα άτομα με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις ωκυτοκίνης στο αίμα προ θεραπείας επωφελούνται περισσότερο από τη χορήγηση της. Επειδή η ΔΑΦ είναι μια εξαιρετικά ετερογενής διαταραχή, μια πιθανή εξήγηση για τα διαφορούμενα αποτελέσματα σε δοκιμές θεραπείας ΟΧΤ είναι ότι οι μεμονωμένες διαφορές στην ενδογενή βιολογία του νευροπεπτιδίου μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση στη θεραπεία ΟΧΤ. Συγκεκριμένα, άτομα με ΔΑΦ που έχουν έντονα ελλείμματα σηματοδότησης ΟΧΤ μπορούν να επωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία (Parker, et al., 2017).

Σε κλινική δοκιμή σε συνεργασία πανεπιστημίου με το υπουργείο Άμυνας των ΗΠΑ παρουσιάστηκε βελτίωση στην κοινωνική γνωστική λειτουργία και ελάττωση της επαναλαμβανόμενης και της αγχώδους συμπεριφοράς η οποία είχε επίδραση μέχρι και 3 μήνες μετά το πέρας της δοκιμής. Αποτελούν τα αποτελέσματα έρευνας πολλαπλών δόσεων, όπου βρέθηκε όσον αφορά την υψηλότερη δόση, ότι η δόση των 0,4 IU / kg, με μέγιστο τις 24 IU ανά ημέρα, είναι ασφαλής και έχει θεραπευτική δυναμική. Η καθημερινή χορήγησή της ήταν χωρισμένη σε δύο δόσεις, με συμμετέχοντες παιδιά και εφήβους με ΔΑΦ και διήρκεσε 12 εβδομάδες (Anagnostou, et al., 2014).

Κλινική δοκιμή στην Κίνα διερεύνησε την επίδραση της OXT στην συναισθηματική επαφή. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η χρήση ενδορινικής OXT 24IU ανά ημέρα σε ενήλικες, αυξάνει σημαντικά την λαμβανόμενη ευχαρίστηση της συναισθηματικής επαφής ανεξάρτητα από το σθένος (θετικό, ουδέτερο, αρνητικό). Με την χρήση fMRI παρατηρήθηκε ενεργοποίηση του κογχομετωπιαίου φλοιού. Ακόμα επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση επιδράσεων της OXT με την ποσότητά της στο αίμα. Διευκολύνει τις ανταποδοτικές επιδράσεις όλων των τύπων επαφής. Ενισχύει της ανταμοιβή θετικής επαφής και μειώνει την λαμβανόμενη αποστροφή της αρνητικής. Αυξάνει την θετική διάθεση και μειώνει την αρνητική (Chen, et al., 2020).

Σε άλλη δοκιμή στην ίδια χώρα διερευνήθηκε η πιθανή θεραπευτική επίδραση της OXT στα άτομα με ΔΑΦ, με την διευκόλυνση της προσοχής στα κοινωνικά ερεθίσματα, κυρίως στην περιοχή των ματιών. Η πιθανή διευκόλυνση προκλήθηκε με χορήγηση σε υγιή ενήλικα άτομα ενδορινικής ωκυτοκίνης 24 IU, ερευνώντας περιπτώσεις που τα άτομα με αυτισμό παρουσιάζουν μειωμένο ενδιαφέρον για κοινωνικά ερεθίσματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η OXT προκαλεί σημαντική μετατόπιση του βλέμματος προς τα κοινωνικά αντί για τα μη κοινωνικά ερεθίσματα και στα μάτια προσώπων που δείχνουν φόβο. Οι συμμετέχοντες, που έγινε χορήγηση, εμφάνισαν καταστολή της δραστηριότητας σε περιοχές του εγκεφάλου, μειώνοντας την υπερδραστηριότητα σε περιοχές και δίκτυα κατά την προσέγγιση θετικών κοινωνικών ερεθισμάτων. Συμπέρασμα της έρευνας είναι ότι η ωκυτοκίνη μπορεί να βελτιώσει μια σημαντική δυσλειτουργία για την κοινωνική συμπεριφορά και αλληλεπίδραση των ατόμων με ΔΑΦ, που είναι η μη αναγνώριση συναισθημάτων προσώπου και να ενισχύσει την οπτική προτίμηση για δυναμικά και κοινωνικά ερεθίσματα. (Le, et al., 2020).

Οι επιδράσεις της ενδορινικής ΟΧΤ στην λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε άτομα με ΔΑΦ, με χορήγηση τριών διαφορετικών δόσεων (8, 24, 48 IU) και εικονικού φαρμάκου αποτέλεσαν το αντικείμενο κλινικής δοκιμής στις ΗΠΑ, χρησιμοποιώντας λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) (Andari, et al., 2018).

Η συχνότητα, η ποσότητα και η τακτικότητα δόσης της IN-OXT καθώς και η σχέση του γονότυπου του υποδοχέα (OXTR) με τα θεραπευτικά αποτελέσματα, ήταν το αντικείμενο έρευνας έτερης κλινικής δοκιμής. Στα αποτελέσματά της φάνηκε ότι η διακοπτόμενη και όχι η καθημερινή χορήγηση είναι θεραπευτικά πιο αποτελεσματική. Επιπρόσθετα τα αποτελέσματα της θεραπείας εξαρτώνται από τον γονότυπο του υποδοχέα της ωκυτοκίνης (OXTR) (Κου, et al., 2019).

Με την μελέτη της νευρικής διαμόρφωσης της ενίσχυσης της κοινωνικής μάθησης που επιτυγχάνεται μέσω της χορήγησης IN-OXT σε υγιείς ενήλικους και ενήλικους με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας, ασχολήθηκε κλινική δοκιμή στην Γερμανία. Με μία δόση ΟΧΤ παρατηρήθηκε ενίσχυση της κοινωνικής μάθησης στα άτομα με ΔΑΦ και όχι στα υγιή. Οι συμμετέχοντες εμφάνισαν σημαντικά ενισχυμένη μάθηση όταν ο μαθησιακός στόχος, όπως και η ανατροφοδότηση, ήταν κοινωνικός σε σύγκριση με τον μη κοινωνικό. Οι επιδράσεις της ΟΧΤ εξαρτώνται από τις ατομικές διαφορές στην κοινωνική λειτουργικότητα (Kruppa, et al., 2019).

Αλλαγή στην συνδεσιμότητα του εγκεφάλου μετά από την χορήγηση ΟΧΤ αποκάλυψε το fMRI σε δύο κλινικές δοκιμές στις ΗΠΑ. Αλλαγή συνέβη και στην διαδικασία αναγνώρισης συναισθήματος. Η ωκυτοκίνη κωδικοποιεί την αξιοπιστία ή την ακρίβεια των διαδεδομένων σημάτων και καθιστά δυνατή τη νευρωνική πλαστικότητα που είναι απαραίτητη για την απόκτηση ενός γενετικού μοντέλου του συναισθηματικού και κοινωνικού «εαυτού». Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε μετά από 4 και 52 εβδομάδες από την χορήγηση.

Σε κάποιες έρευνες η κλινική δοκιμή αφορά συνδυασμό χορήγησης ενδορινικής ωκυτοκίνης μαζί με άλλες μορφές θεραπευτικών προσεγγίσεων, ως συμπληρωματική θεραπεία, στις οποίες επίσης πραγματοποιείται αξιολόγηση της σκοπιμότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας στην θεραπεία των κοινωνικών δεξιοτήτων παιδιών που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού.

Η χορήγηση ενδορινικής ΟΧΤ ως συμπληρωματική μαζί με την συμπεριφορική θεραπεία αποτελεί το πεδίο ερευνών μιας δοκιμής αυτού του είδους. Στόχος αυτής της έρευνας, που διεξήχθη στην Αυστραλία, αποτέλεσε η διερεύνηση των νευρικών χαρακτηριστικών, αν αυτά υπάρχουν πρώτα απ' όλα, που μπορούν να προσδιορίσουν ποια άτομα είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν θετικά σε μια τέτοια συνδυαστική θεραπεία. Οι συμμετέχοντες στην δοκιμή παρουσίασαν βελτιωμένες θετικές αξιολογήσεις στην εμφάνιση και την απόδοση λόγου, καθώς και βελτίωση της διανοητικής αναπαράστασης του εαυτού σε συνδυασμό με θεραπεία έκθεσης. Γενικό συμπέρασμα, ότι η θεραπεία αυτή μειώνει την αντίληψη των κοινωνικών απειλών και βελτιώνει τις διαδικασίες που εμπλέκονται στην επικοινωνία και στην κωδικοποίηση θετικών κοινωνικών ενδείξεων. Η ωκυτοκίνη συμβάλλει στην θεραπεία του κοινωνικού άγχους (Guastella , et al., 2009).

Άλλη κλινική δοκιμή μελετά τη στοματική χορήγηση προβιοτικών, καθώς πιθανώς προκαλούν την δημιουργία ενδογενούς ωκυτοκίνης. Η έρευνα προχώρησε στην σύγκριση προβιοτικών και ΟΧΤ, ως προς τις αλλαγές της κοινωνικής συμπεριφοράς αλλά διερεύνησε επίσης, ως προς τα αποτελέσματα, την ταυτόχρονη χορήγηση προβιοτικών και ΟΧΤ (Kong, et al., 2020).

Η παρέμβαση μέσω παιχνιδιών στον υπολογιστή που έχουν σχεδιαστεί για να ενισχύουν τις δεξιότητες αντίληψης προσώπου σε συνδυασμό με ενδορινική χορήγηση 24 IU / ημέρα για 5 ημέρες ωκυτοκίνης σε άτομα με ΔΑΦ και η βελτίωση της κοινωνικής γνωστικής λειτουργίας τους, αποτελεί αντικείμενο άλλης έρευνας.

Σε δύο ενδιαφέρουσες συνδυαστικές κλινικές δοκιμές που βρίσκονται σε εξέλιξη, η πρώτη στην Ρουμανία αφορά την συγκριτική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια χορήγησης ενδορινικής ωκυτοκίνης και αυτόλογου αίματος ομφάλιου λώρου ως θεραπεία για την βελτίωση της κοινωνικής λειτουργικότητας παιδιών με ΔΑΦ. Η άλλη στις ΗΠΑ εξετάζει τα αποτελέσματα μιας συμπεριφορικής παρέμβασης, της θεραπείας με βασική απόκριση, Pivotal Response Treatment (PRT), μαζί με την χορήγηση ΟΧΤ. Σ' αυτήν χρησιμοποιείται η ωκυτοκίνη ως ενισχυτής της απόκρισης στη PRT. Υπόθεση της συγκεκριμένης έρευνας που μένει προς διερεύνηση είναι ότι τα παιδιά με χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας και λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου θα ωφεληθούν περισσότερο.

Έρευνα, η οποία αποσύρθηκε, είχε ως στόχο την διερεύνηση της ποιότητας των σχέσεων αλληλεπίδρασης μητέρας-πατέρα-παιδιού, στην διάρκεια της οποίας ωκυτοκίνη λάμβαναν και οι γονείς των παιδιών με αυτισμό. Σκεπτικό της ήταν ότι αυτές θα βελτιώνονταν καθώς η ορμόνη προάγει τις θετικές διαπροσωπικές και γονικές αλληλεπιδράσεις, την συνεργασία, την εμπιστοσύνη και μειώνει τις δημιουργούμενες από το άγχος φυσιολογικές αποκρίσεις. Φιλοδοξούσε να δώσει μια διαφορετική οδό από την κλασική ψυχοκοινωνική παρέμβαση, με την οποία γίνεται συνήθως η θεραπευτική προσέγγιση. Σχετική με την παραπάνω έρευνα αποτελεί κλινική δοκιμή η οποία μελέτησε τον ρόλο της OXT σε μη υγιείς αλληλεπιδράσεις μέσα στην οικογένεια ασθενών με ΔΑΦ και διερεύνησε τις πιθανές θετικές επιδράσεις της σ' αυτές.

#### 4.2.2 Βασοπρεσίνη και κλινικές δοκιμές

Οι μελέτες πάνω στην θεραπευτική δράση της βασοπρεσίνης στα συμπτώματα του αυτισμού είναι λιγότερες. Καμμία παρενέργεια δεν υπήρξε κατά τις δοκιμές. Μόνο σε μία δοκιμή, η οποία βρίσκεται στα αρχικά στάδια, η χορήγηση της VP γίνεται ενδοφλέβια. Σε διεξαχθείσα κλινική δοκιμή στις ΗΠΑ ελέγχθη η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα ενδορινικής χορήγησης VP σε παιδιά 6-9,5 ετών και 9,6-12ετών σε δόσεις 24 IU και 32 IU ανά ημέρα αντίστοιχα για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα στους συμμετέχοντες που έλαβαν το φάρμακο έδειξαν βελτίωση στην κλίμακα κοινωνικής απόκρισης, μειωμένη περιορισμένη και επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά και μειωμένο άγχος σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Άτομα με συγκέντρωση VP στον ορό του αίματος ήδη μεγαλύτερη προ της δοκιμής επωφελήθηκαν περισσότερο από το φάρμακο. Στις κλινικές δοκιμές παρουσιάστηκε βελτίωση στις δεξιότητες αναγνώρισης προσώπου που είναι ζωτική για την κοινωνική αλληλεπίδραση και παρατηρήθηκε ότι οι επιδράσεις ποικίλλουν ανάλογα με την ποσότητα της δόσης. Επίσης, η βελτίωση στην κοινωνική ανταπόκριση αυξανόταν σε παιδιά που παρουσίαζαν υψηλότερη γονιδιακή έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα της VP που σχετίζεται με την κοινωνική συμπεριφορά (Parker, et al., 2019).

Σε ενήλικες συμμετέχοντες η χρήση fMRI εγκεφάλου 45' μετά από ενδορινική χορήγηση 40IU VP έδειξε μια τοπική αλλαγή στη σύνδεση της αριστερής κροταφοβρεγματικής περιοχής δημιουργώντας έναν νευροβιολογικό μηχανισμό για επίδραση των κοινωνικών πεπτιδίων στον άνθρωπο. Παρόμοια μελέτη αποκάλυψε

αλλαγές στην συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών του προσαγωγίου με την χρήση VP (Zink, et al., 2011).

Η κωδικοποίηση χαρούμενων και θυμωμένων προσώπων και οι κρίσεις τους ως προς αυτά, παρουσίασε βελτίωση σε δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικα άτομα μετά από την χορήγηση 20 IU AVP (Guastella, et al., 2010).

## Κεφάλαιο 5: Συζήτηση - Συμπεράσματα

Οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος χαρακτηρίζονται από επίμονες διαταραχές στην κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία και περιορισμένα πρότυπα ενδιαφερόντων και συμπεριφορών. Παρόλη την μεγάλη ετερογένεια, τα ελλείμματα στην κοινωνική συμπεριφορά είναι αυτά που συνδέουν τα χαρακτηριστικά των ΔΑΦ που περιλαμβάνουν τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα και τα οποία συνεχίζονται σε όλη την εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Τα προβλήματα κοινωνικής αλληλεπίδρασης μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ατόμων που βρίσκονται στο φάσμα του αυτισμού. Επηρεάζουν τις σχέσεις και την αμοιβαία ικανότητα συνομιλίας, παράγουν φτωχότερα αποτελέσματα στην εκπαίδευση, επηρεάζουν την απασχόληση, την ένταξη στην κοινότητα και γενικά την ανεξάρτητη ζωή. Παρά τον υψηλό επιπολασμό, οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τη βελτίωση της κοινωνικής λειτουργικότητας στην ΔΑΦ είναι συμπεριφορικές θεραπείες, οι οποίες στηρίζονται στις αρχές της βασιζόμενης στην ανταμοιβή ενισχυτικής μάθησης, όπως η ανάλυση της εφαρμοσμένης συμπεριφοράς ή η εκπαίδευση σε κοινωνικές δεξιότητες. Τέτοιες παρεμβάσεις είναι δαπανηρές και χρονοβόρες, αλλά συχνά αποτυγχάνουν ή έχουν χαμηλή έως μέτρια αποτελεσματικότητα.

Οι φαρμακευτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα συμπτώματα των ΔΑΦ είναι επίσης περιορισμένες. Πολλά φάρμακα χρησιμοποιούνται σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης διαφορετικών μεταγενέστερων πτυχών της νόσου, όπως η μελατονίνη για δυσκολίες ύπνου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες εγκεκριμένες θεραπείες για την αντιμετώπιση του βασικού χαρακτηριστικού της κοινωνικής δυσλειτουργίας, με φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στοχεύοντας μόνο στο βασικό χαρακτηριστικό των επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών με σημαντικές παρενέργειες (για παράδειγμα, η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη). Υφίσταται επομένως επείγουσα ανάγκη για νέες φαρμακευτικές θεραπείες που θα βελτιώνουν το βασικό σύμπτωμα της κοινωνικής δυσλειτουργίας στις ΔΑΦ. Στην ιδανική περίπτωση μια φαρμακευτική αγωγή από την παιδική ηλικία, θα ήταν ιδιαίτερα πολύτιμη, διότι θα μπορούσε να επηρεάσει την αναπτυξιακή πορεία και να καταστήσει δυνατές περαιτέρω ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Επομένως, απαιτείται καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών κοινωνικής μάθησης για τη βελτίωση των τρεχουσών θεραπειών.



Παρά την μεγάλη ετερογένεια, τα τελευταία έτη βρίσκονται αποδείξεις για συγκλίνουσα παθοφυσιολογία στον αυτισμό. Το ζητούμενο είναι αυτά τα συγκλίνοντα μονοπάτια να μεταφραστούν σε θεραπεία. Συνέχεια στην αναγνώριση των γονιδίων υπεύθυνων για τις ΔΑΦ και των βιοχημικών τους μονοπατιών αποτελεί η ανάπτυξη ερευνών για μόρια που μπορούν να έχουν επίδραση σ' αυτά τα δίκτυα. Πολλά υποσχόμενη είναι η σύγκλιση ερευνών ως προς την ταυτοποίηση γονιδίων και συγκεκριμένων μεταλλαγών αυτών που εμπλέκονται στις ΔΑΦ. Οι κυτταρικές διεργασίες οι οποίες ελέγχονται από αυτά αφορούν κυρίως πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην συναπτική δομή και λειτουργία. Σε αυτά τα μονοπάτια και στις διασυνδέσεις τους εστιάζουν οι έρευνες τα τελευταία χρόνια για ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων που θα βελτιώσουν την κοινωνική λειτουργικότητα των πασχόντων με ΔΑΦ.

Τα νευροπεπτίδια ωκυτοκίνη και βασοπρεσίνη έχουν προταθεί ως πολλά υποσχόμενα για τη θεραπεία των ΔΑΦ, οι οποίες σχετίζονται με κοινωνικά ελλείμματα, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ενισχύουν τα κίνητρα και την προσοχή στα κοινωνικά ερεθίσματα καθιστώντας τα πιο σημαντικά, διευκολύνοντας έτσι την κοινωνική μάθηση και τη μνήμη. Οι λεγόμενες «κοινωνικές» ορμόνες και οι υποδοχείς τους συμμετέχουν σε ένα βιολογικό μονοπάτι που ονομάζεται μονοπάτι ωκυτοκίνης-βασοπρεσίνης. Η σύνθεσή τους πραγματοποιείται στον υποθάλαμο, ένα τμήμα του εγκεφάλου με αμφίδρομες οδούς επικοινωνίας με όλα τα επίπεδα του μεταιχμιακού συστήματος, και μία από τις λειτουργίες τους είναι η ρύθμιση της συναισθηματικής συμπεριφοράς. Ο αυτισμός μπορεί να προκύψει από ένα δυσλειτουργικό σύστημα ωκυτοκίνης - βασοπρεσίνης νωρίς στη ζωή. Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών έχουν δείξει ότι το μονοπάτι της OXT μεταβάλλεται στα άτομα με ΔΑΦ. Γενετικές διαφοροποιήσεις των υποδοχέων τους συσχετίζονται με τις ΔΑΦ και οι ποσότητες τους στο αίμα έχουν σχέση με την κοινωνική λειτουργικότητά τους. Η ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη ως μεσολαβητές της επιτυχούς αναπαραγωγής, όχι μόνο στο αναπαραγωγικό σύστημα, αλλά και στον εγκέφαλο, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της κοινωνικής σεξουαλικής συμπεριφοράς. Σε γενικές γραμμές στη βιβλιογραφία και στο πεδίο των ερευνών, η OXT έχει λάβει μεγαλύτερη προσοχή από τη VP.

Η ωκυτοκίνη κατά την αναπαραγωγική διαδικασία μετέχει στο ζευγάρισμα, στην εγκυμοσύνη και στον τοκετό. Λόγω των δράσεών της σε αυτό το μονοπάτι χρησιμοποιείται ως δραστική ουσία σε εγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα. Σε άλλο μονοπάτι που

συμμετέχει, αυτό της κοινωνικής λειτουργικότητας του ατόμου, συμβάλλει στην κοινωνική μνήμη, στην κοινωνική εμπειρία και στην κοινωνική συμπεριφορά. Στο συγκεκριμένο μονοπάτι παρατηρούμε ότι απαντώνται τα κυριότερα ελλείμματα των ΔΑΦ. Κατά παρόμοιο τρόπο η βασοπρεσίνη επιδρά σε τρία συστήματα οργάνων. Ονομάζεται και αντιδιουρητική ορμόνη καθώς στο ουροποιητικό σύστημα συμβάλλει στη ρύθμιση της ισορροπίας του νερού, προκαλώντας επαναρρόφηση του νερού και επιστροφή του στην κυκλοφορία. Για την δράση της στο συγκεκριμένο μονοπάτι χρησιμοποιείται ως εγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία. Στο κυκλοφορικό σύστημα προκαλώντας αγγειοσπασση, αυξάνει την πίεση του αίματος και έτσι μειώνει την πίεση στους κόλπους της καρδιάς. Πιθανώς οι επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές του αυτισμού επηρεάζονται από την AVP. Μέσω του ΚΝΣ εμπλέκεται στη δημιουργία μνήμης και στην κοινωνική σεξουαλική συμπεριφορά στην αναπαραγωγική διαδικασία.

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών πάνω στη χρήση των OXT και VP ως φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις ΔΑΦ είναι πολύ θετικά προς αυτήν την κατεύθυνση. Η ωκυτοκίνη μπορεί να ελαττώσει τις αυτιστικές δυσχέρειες που αφορούν την κοινωνική μάθηση, επιδρώντας σε μηχανισμούς του εγκεφάλου που προωθούν την ενίσχυσή της. Η διευκόλυνση της μάθησης σε τέτοια πλαίσια μπορεί να μεσολαβείται από άλλες επιδράσεις της OXT, όπως για παράδειγμα, μειωμένη ευαισθησία στις απειλές ή μείωση της αρνητικότητας των αρνητικών ερεθισμάτων. Η OXT προωθώντας την βλεμματική επαφή, βελτιώνει την ποιότητα της επεξεργασίας προσώπου και την αναγνώριση συναισθημάτων. Έτσι οδηγεί στην βελτίωση της ερμηνείας των κοινωνικών απειλών, μειώνοντας ταυτόχρονα και το άγχος, με τελική συνέπεια την συνολική βελτίωση των δεξιοτήτων κοινωνικής αλληλεπίδρασης. Ακόμα οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η OXT μετατοπίζει την προσοχή στα κοινωνικά ερεθίσματα, προάγει τις κοινωνικές δεξιότητες και αυξάνει την ευαισθησία της συνολικής συναισθηματικής αντίληψης, ιδίως της ευτυχίας. Η βελτίωση στην κοινωνική γνωστική λειτουργία και η ελάττωση της επαναλαμβανόμενης και της αγχώδους συμπεριφοράς φαίνεται να διαρκεί μέχρι και 3 μήνες μετά το πέρας της δοκιμής. Οι κλινικές δοκιμές για την χρήση της AVP ως φάρμακο έδειξαν βελτίωση στις δεξιότητες αναγνώρισης προσώπου, μείωση της περιορισμένης και επαναλαμβανόμενης συμπεριφοράς και μειωμένο άγχος στα άτομα με ΔΑΦ.

Παρατηρείται ότι οι «κοινωνικές» ορμόνες που εξετάζονται, ήδη χρησιμοποιούνται σε εγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα λόγω της συμμετοχής τους

σε κάποια μονοπάτια, όπως αυτό της αναπαραγωγικής διαδικασίας. Μία δεύτερη παρατήρηση προκύπτει μετά την έρευνα στα μονοπάτια που σχετίζονται με τον αυτισμό. Προσέξαμε ότι συμπίπτουν στα ίδια μονοπάτια με την ωκυτοκίνη και την βασοπρεσίνη, άλλες δύο χημικές ουσίες, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη. Οι δύο ορμόνες εμπλέκονται τόσο στα μονοπάτια που σχετίζονται με την διαδικασία της γονιμοποίησης όσο και με αυτά που συμμετέχουν η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη, οι οποίες ήδη χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικές φαρμακευτικές προσεγγίσεις για την βελτίωση αυτιστικών δυσχερειών. Για τις δράσεις τους αυτές σε μονοπάτια που σχετίζονται με τις αυτιστικές δυσχέρειες, η ωκυτοκίνη και η βασοπρεσίνη, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως εγκεκριμένες δραστικές ουσίες σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα. Η επαναστόχευσή τους σε φαρμακευτικά σκευάσματα με στόχο την βελτίωση αυτιστικών συμπτωμάτων παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα, εκτός του ζητούμενου και προφανούς που είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΔΑΦ και των οικογενειών τους. Η χρήση τους έναντι άλλων ήδη χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, είναι πιθανό να παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα λόγω της βαθύτερης στόχευσης τους στα συγκεκριμένα μονοπάτια.

Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για φαρμακευτική προσέγγιση στις ΔΑΦ έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην διεξαγωγή εκτεταμένων ερευνών και κλινικών δοκιμών πάνω στην φαρμακευτική χρήση των «κοινωνικών» ορμονών με τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν. Απαιτούνται ακόμα μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες για την εφαρμογή μιας πολυαναμενόμενης ασφαλούς και εφικτής θεραπείας σε άτομα με ανεπάρκεια στην κοινωνική λειτουργία. Υπάρχουν χαρακτηριστικά μιας τέτοιας θεραπείας που χρειάζεται να καθοριστούν, αν και ως επαναστοχευμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις πλεονεκτούν. Λόγω της τεράστιας ετερογένειας των ΔΑΦ η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να έχει έναν βαθμό εξατομίκευσης. Γεγονότα όπως η ύπαρξη διαφορετικών συγκεντρώσεων των ορμονών στον ορό τους αίματος ή διαφορετικών επιπέδων γονιδιακής έκφρασης των γονιδίων των υποδοχέων τους πριν από την θεραπεία, τα οποία μεταβάλουν τον βαθμό επίδρασής τους, θα πρέπει να ερευνηθούν διεξοδικά και να συνυπολογιστούν. Έτσι πρέπει να προσδιοριστούν η ποσότητα και η συχνότητα δόσης καθώς και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους. Πολλές υποσχέσεις φαίνεται να δίνει ο συνδυασμός της χορήγησης των ορμονών μαζί με άλλες

θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ειδικότερα ο συνδυασμός με συμπεριφορικές παρεμβάσεις φαίνεται ότι παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

## Αναφορές

American Psychiatric Association, 2013. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. επιμ. s.l.:Arlington.

American Psychiatry Association, 1994. *Diagnostic and statistical manual (4th edn)*. Washington, DC: APA Press.

Anagnostou, E. και συν., 2014. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Research*, Τόμος 1580, pp. 188-198.

Andari, E., Kaundinya, G., Caceres, G. & Ousley, O., 2018. Targeted Action of Intranasal Oxytocin on Brain Functional Connectivity in Adults With Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*, Τόμος 43, p. 245.

Andari, E. & Rilling, J. K., 2020. Genetic and epigenetic modulation of the oxytocin receptor and implications for autism. *Neuropsychopharmacology*, Τόμος 46, pp. 241-245.

Anderson, G. M. & Hoshino, Y., 2005. Neurochemical studies of autism. Στο: R. P. A. K. D. C. Fred R. Volkmar, επιμ. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. NJ: Wiley, Hoboken, pp. 453-472.

Ανον., 2001. *Περιγραφή του Αυτισμού*. Αθήνα: Ελληνική Εταιρία Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων.

Asperger, H., 1944. Die Autistische Psychopathen im Kindesalter. *Arch. Psych. Nervenkrankh*, Τόμος 117, pp. 76-136.

Bartz, J. & Hollander, E., 2008. Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Progress in Brain Research*, Τόμος 170, pp. 451-462.

Bielsky, I. F. και συν., 2004. Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in Anxiety-Like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice. *Neuropsychopharmacology*, Τόμος 29, pp. 483-493.

Brothers, L., 1990. The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion*, 14(2), pp. 81-91.

Carter, C. S., 2017. The Oxytocin–Vasopressin Pathway in the Context of Love and Fear. *Front Endocrinol*, 22 December, Τόμος 8.

Carter, C. S. και συν., 2008. Oxytocin, vasopressin and sociality. *Progress in Brain Research*, Τόμος 170, pp. 331-336.

Centers for Disease Control and Prevention, 2016. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html#references>  
[Πρόσβαση 2020].

Centers for Disease Control and Prevention, 2016. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html#references>

[Πρόσβαση 2020].

Chen, Y. και συν., 2020. Oxytocin increases the pleasantness of affective touch and orbitofrontal cortex activity independent of valence. *European Neuropsychopharmacology*, Τόμος 39, pp. 99-110.

Chevallier, C. και συν., 2012. The Social Motivation Theory of Autism. *Trends in Cognitive Sciences*, April, 16(4), pp. 231-239.

Dawson, G., Webb, S. J. & McPartland, J. C., 2005. Understanding the Nature of Face Processing Impairment in Autism: Insights From Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), pp. 403-424.

DeStefano, F., 2002. MMR vaccine and autism: a review of the evidence for a causal association. *Molecular Psychiatry*, Τόμος 7, pp. 51-52.

Di Martino, A. και συν., 2009. Relationship Between Cingulo-Insular Functional Connectivity and Autistic Traits in Neurotypical Adults. *American Journal of Psychiatry*, 166(8), pp. 891-899.

DrugBank, 2020. *Vasopressin*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00067>

[Πρόσβαση 2020].

Drugbank, χ.χ. *Oxytocin*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00107>

[Πρόσβαση 2020].

Ecker, C., Bookheimer, S. Y. & Murphy, D., 2015. Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 14(11), pp. 1121-1134.

Fombonne, E., 2005. The Changing Epidemiology of Autism. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 18(4), pp. 281-294.

Freitag, C., 2007. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 12(1), pp. 2-22.

Friston, K. F. & Quattrocki, E., 2014. Autism, oxytocin and interoception. *Neurosci Biobehav Rev.*, November, Τόμος 47, pp. 410-430.

Frith, C., 2004. Is autism a disconnection disorder?. *Lancet Neurol*, 3(10), p. 577.

Frith, U., 1999. *Αυτισμός*. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Frith, U., 2004. Autism: mind and brain. *Applied Cognitive Psychology*, 18(7), pp. 791-940.

GeneCards, 2020. *AVP Gene*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AVP>

GeneCards, 2020. *OXT Gene*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=OXT&keywords=oxytocin>  
[Πρόσβαση 2020].

Geschwind, D. & State, M., 2015. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *Lancet Neurology*, 14(11), pp. 1109-20.

Green, J. j. & Hollander, E., 2010. Autism and oxytocin: New developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics*, 7(3), pp. 250-257.

Guastella , A. J. και συν., 2009. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), pp. 917-923.

Guastella , A. J., Mitchell, P. B. & Dadds, M. R., 2008. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological Psychiatry*, 1(3), pp. 3-5.

Guastella, A. J. και συν., 2010. Intranasal arginine vasopressin enhances the encoding of happy and angry faces in humans.. *Biol. Psychiatry*, 67(12), pp. 1220-1222.

Hala, H. & Schlomo, W., 2010. The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: Potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals*, 11 December, pp. 82-97.

Happe, F., 1998. *Αυτισμός: Ψυχολογική θεώρηση*. Αθήνα: Gutenberg.

Happe, F., 2003. *AUTISM AN INTRODUCTION TO PSYCHOLOGICAL THEOR.*  
s.l.:GUTENBERG.

Hazlett , H. C., Poe, M., Gerig, G. & Smith, R. G., 2005. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12), pp. 1366-1376.

Hendaus, M. A., Jomha, F. A. & Alhammadi, A. H., 2019. Vasopressin in the Amelioration of Social Functioning in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), p. 1061.

Holt, R. & Monaco, A. P., 2011. Links between genetics and pathophysiology. *EMBO Molecular Medicine*, 3(8), pp. 438-450.

Jahromi, L. B., Kasari, C. L., McCracken, J. T. & Lee, L. S.-Y., 2008. Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord*, 39(3), pp. 395-404.

Kanner, L., 1943. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, pp. 217-250.

- Keller, T. A., Kana, R. K. & Just, M. A., 2007. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*, 18(1), pp. 23-27.
- Kleinhans, N. M., Richards, T., Sterling, L. & Mahurin, R., 2008. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, 131(4), pp. 1000-1012.
- Kong, X.-J. και συν., 2020. Probiotics and oxytocin nasal spray as neuro-social-behavioral interventions for patients with autism spectrum disorders: a pilot randomized controlled trial protocol. *Pilot and Feasibility Studies*, Τόμος 6.
- Κου, J. και συν., 2019. Genotype and dose-frequency may critically determine the therapeutic efficacy of chronic oxytocin treatment in humans. *bioRxiv*.
- Kruppa, J. A. και συν., 2019. Neural modulation of social reinforcement learning by intranasal oxytocin in male adults with high-functioning autism spectrum disorder: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*, 44(4), pp. 749-756.
- Le, J. και συν., 2020. Oxytocin biases eye-gaze to dynamic and static social images and the eyes of fearful faces: associations with trait autism. *Translational Psychiatry*, Τόμος 10.
- Lim, M. M. & Young, L. J., 2006. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Hormones and Behavior*, 50(4), pp. 506-517.
- Lopatina, O., Inzhutova, A., Salmina, A. B. & Higashida, H., 2013. The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, Τόμος 6.
- Lotter, V., 1966. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social psychiatry*, 1(3), pp. 124-135.
- Lukas, M. & Neumann, I. D., 2019. Oxytocin and vasopressin in rodent behaviors related to social dysfunctions in autism spectrum disorders. *Behavioural Brain Research*, Τόμος 251, pp. 85-94.
- Lukas, M., Toth, I., Veenema, A. H. & Neumann, I. D., 2013. Oxytocin mediates rodent social memory within the lateral septum and the medial amygdala depending on the relevance of the social stimulus: male juvenile versus female adult conspecifics. *Psychoneuroendocrinology*, 38(6), pp. 916-926.
- Marotta, R. και συν., 2020. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sciences*, March.10(3).
- Masini, E. και συν., 2020. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci*, 21(21).
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B. & Cronin, P., 2002. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*, 347(5), pp. 314-321.
- McPartland, J. & Volkmar, F., 2012. Autism and Related Disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, Τόμος 106, pp. 407-418.



- Mesibov, G., Adams, L. & Klinger, L., 1997. *Autism. Understanding the disorder*. New York: Plenum Press.
- Minshew, N. & Williams, D., 2007. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of Neurology*, Τόμος 64, pp. 945-950.
- Minshew, N., 1996. Brief report: Brain mechanisms in autism: Functional and structural abnormalities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Τόμος 26, pp. 205-209.
- Minshew, N. J. & Keller, T. A., 2010. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current Opinion in Neurology*, April, 23(2), pp. 124-130.
- Minshew, N. J., Sweeney, J. A., Bauman, M. L. & Webb, S. J., 2005. Neurologic Aspects of Autism. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 1(3), pp. 473-514.
- Modahl, C., Fein, D., Waterhouse, L. & Newton, N., 1992. Does oxytocin deficiency mediate social deficits in autism?. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, Τόμος 22, pp. 449-451.
- NCBI, 2020. *AVP arginine vasopressin*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/551>  
[Πρόσβαση 2020].
- Neumann, I., 2008. Brain oxytocin: A key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), pp. 858-865.
- Nikolakopoulos, E. και συν., 2000. Release of oxytocin and prostaglandin F<sub>2α</sub> around teasing, natural service and associated events in the mare. *Animal Reproduction Science*, 63(1-2), pp. 89-99.
- O.T.Ryaskin επιμ., 2004. *TRENDS IN AUTISM RESEARCH*. New York: Nova Biomedical Books.
- Ozonoff, S. και συν., 2011. Recurrence Risk in Younger Siblings of Children with Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, Τόμος 128, pp. 488-495.
- Panaro, M. A., Benameur, T. & Porro, C., 2020. Hypothalamic Neuropeptide Brain Protection: Focus on Oxytocin. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5).
- Parker, K. J. και συν., 2019. A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. *Sci Transl Med.*, 11(491).
- Parker, K. και συν., 2017. *Intranasal Vasopressin Treatment Improves Social Abilities in Children with Autism*. San Francisco, CA, USA, IMFAR.
- Parker, K. και συν., 2017. Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114(30), pp. 8119-8124.
- Pekarek, B. T., Hunt, P. J. & Arenkiel, B. R., 2020. Oxytocin and Sensory Network Plasticity. *Frontiers in Neuroscience*, Τόμος 14.

Pinto, D. και συν., 2010. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, 466(7304), pp. 368-372.

PubChem, χ.χ. *Argipressin*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644077>

[Πρόσβαση 2020].

PubChem, χ.χ. *Oxytocin*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxytocin>

[Πρόσβαση 2020].

Quintana, D. S. και συν., 2017. Dose-dependent social-cognitive effects of intranasal oxytocin delivered with novel Breath Powered device in adults with autism spectrum disorder: a randomized placebo-controlled double-blind crossover trial. *Translational Psychiatry*, 7(5).

Risch, N. και συν., 1999. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*, 65(2), pp. 493-507.

Rosenberg, R. E. και συν., 2009. Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 163(10), pp. 907-914.

Ross, H. & Young, L., 2009. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30(4), pp. 534-547.

Rutter, M., 2005. Aetiology of autism: findings and questions. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(4), pp. 231-238.

SFARI GENE, 2020. *SFARI GENE*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://gene.sfari.org/>

[Πρόσβαση 26 October 2020].

Sousa, . I., Holt, . R., Pagnamenta, . A. & Monaco, A. M., 2011. Unravelling the genetics of autism spectrum disorders. Στο: I. Roth, επιμ. *Researching the Autism Spectrum*. Milton Keynes: Cambridge University Press, pp. 53-111.

Stavropoulos , K. M. & Carver, L. J., 2013. Research Review: Social motivation and oxytocin in autism – implications for joint attention development and intervention. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, June, 54(6), pp. 603-618.

Tansey , K. E., Brookes, K. J., Hill, M. J. & Cochrane, . L. E., 2010. Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. *Neurosci Lett*, 474(3), pp. 163-167.

UCSC, 2020. *UCSC Genome Browser*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://genome.ucsc.edu/>

[Πρόσβαση November 2020].

UK Research and Innovation, 2020. *The Autism Genome Project*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://gtr.ukri.org/projects?ref=G0601030>  
[Πρόσβαση 2020].

Veenema, A. & Neumann, I., 2008. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Progress in Brain Research*, Τόμος 170, pp. 261-276.

Volkmar, F. R. και συν., 2004. Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), p. 135–170.

Volkmar, F. R. και συν., 2004. Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), pp. 135-170.

Wermter, A. και συν., 2010. From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene x environment interaction in mental disorders. *Eur. Child Adolesc. Psych.*, 19(3), pp. 199-210.

Wikipedia, 2020. *Oxytocin*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Oxytocin>  
[Πρόσβαση 2020].

Wikipedia, 2020. *ΑΥΤΙΣΜΟΣ*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at:  
<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CF%85%CF%84%CE%B9%CF%83%CE%BC%CF%8C%CF%82>

Wikipedia, 2020. *Μεταχιαμακό σύστημα*. [Ηλεκτρονικό]  
Available at:  
[https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B5%CF%84%CE%B1%CE%B9%CF%87%CE%BC%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C\\_%CF%83%CF%8D%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1](https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9C%CE%B5%CF%84%CE%B1%CE%B9%CF%87%CE%BC%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C_%CF%83%CF%8D%CF%83%CF%84%CE%B7%CE%BC%CE%B1)  
[Πρόσβαση 2020].

Wing, L., 1993. The definition and prevalence of autism: A review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2(2), pp. 61-74.

Wing, L., 1981. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med.*, 11(1), pp. 115-129.

Wing, L., 1988. The continuum of autistic disorders. Στο: E. S. & G. M. Mesibov, επιμ. *Diagnosis and Assessment in Autism*. New York: Plenum, pp. 91-110.

Wing, L., 1991. The relationship between Asperger's syndrome and Kanner's autism. Στο: U. Frith, επιμ. *Autism and Asperger syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 93-121.

Wing, L., 2000. *Το αυτιστικό φάσμα. Ένας οδηγός για γονείς και επαγγελματίες*. Αθήνα: Ελληνική Εταιρία Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων.

Woodbury-Smith, M. & Scherer, S. W., 2018. Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY*, 60(5), pp. 445-451.

World Health Organization, 1992. *The ICD 10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

Zink, C. F. και συν., 2011. Vasopressin modulates social recognition-related activity in the left temporoparietal junction in humans. *Transl Psychiatry*, 1(4).

Αλεξάνδρου, Σ., 2013. *Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος. Ο νέος ορισμός του DSM-V. Σκέψεις και θέσεις των ειδικών παρέμβασης*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<http://www.proseggisi.gr/%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%84%CE%B1%CF%81%CE%B1%CF%87%CE%AE-%CE%B1%CF%85%CF%84%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%8D-%CF%86%CE%AC%CF%83%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%BF%CF%82-%CE%BF-%CE%BD%CE%AD%CE%BF%CF%82/>

Γενά, Α., 2002. *ΑΥΤΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ*. σ.λ.:ΙΔΙΩΤΙΚΗ.

Κακούρος, Ε. & Μανιαδάκη, Κ., 2006. *Ψυχοπαθολογία παιδιών και εφήβων. Αναπτυξιακή προσέγγιση*. σ.λ.:ΤΥΠΟΘΗΤΩ/ΔΑΡΔΑΝΟΣ.

Καλύβα, Ε., 2005. *Αυτισμός: εκπαιδευτικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις*. Αθήνα: Παπαζήσης.

Καμπάκος, Χ., 2020. *ΠΑΙΔΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΙΣ ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.autismhellas.gr/fasma/docs/4.htm>

[Πρόσβαση 2020].

Νότας, Σ., 2020. *ΟΡΙΣΜΟΣ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.autismhellas.gr/fasma/docs/1.htm>

Συνοδινού, Κ., 2007. *Ο παιδικός αυτισμός: Θεραπευτική προσέγγιση*. Αθήνα: Καστανιώτη.

Τριάρχου, Λ., 2015. *ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ*. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377085/>

Εικόνα 2: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377085/>

Εικόνα 3: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377085/>

Εικόνα 4: [www.biovista.com/vizit/#!bv\\_gid=28711ddd302969be654e0ead4518203d](http://www.biovista.com/vizit/#!bv_gid=28711ddd302969be654e0ead4518203d)

Εικόνα 5: [www.biovista.com/vizit/#!bv\\_gid=5c8659e486b0704b973a941d48eff9a9](http://www.biovista.com/vizit/#!bv_gid=5c8659e486b0704b973a941d48eff9a9)

Εικόνα 6: [https://www.biovista.com/vizit/#!bv\\_gid=2dd2fb4062f45c11a200cc4846fc427c](https://www.biovista.com/vizit/#!bv_gid=2dd2fb4062f45c11a200cc4846fc427c)

Εικόνα 7: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/vasopressin-and-oxytocine-hormones-vector-10742497>

Εικόμα 8: <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-anatomy-human-brain-vector-illustration-image99616181>

Εικόνα 9: Παρουσίαση ΔΠΜΣ: Νευροπεπτίδια - κοινωνική συμπεριφορά. Θεοδόσης Καλαματιανός

Εικόνα 10: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AVP>

Εικόνα 11: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3542479/>

Εικόνα 12: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290962/>

Εικόνα 13: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000660/>

Εικόνα 14: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/vasopressin-hormone-vector-6212329>