

## Review Article

# Circadian Dysregulation in Young Children with Autism Spectrum Disorder

**Cite this article:** Karaivazoglou K, Assimakopoulos K (2018) Circadian Dysregulation in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Sleep Med Disord* 5(2): 1092.

**Katerina Karaivazoglou<sup>1\*</sup>, and Konstantinos Assimakopoulos<sup>2</sup>** *1Centre for children with autism spectrum and other developmental disorders, Greece 2Department of Psychiatry, University Hospital of Patras, Greece*

### **\*Corresponding author**

Katerina Karaivazoglou, Centre for children with autism spectrum and other developmental disorders,

1. Tzavela 12, Messolonghi, Greece, 30200, Tel: 00302631055661, Fax: 00302631055615, Email:

**Submitted:** 15 May 2018

**Accepted:** 11 June 2018

**Published:** 13 June 2018

**ISSN:** 2379-0822

**Copyright**

**OPEN  
ACCESS**

© 2018 Karaivazoglou et al.

## **Abstract**

The circadian system plays a critical role in regulating human homeostasis and circadian misalignment has been implicated in the pathogenesis of several chronic diseases including autism spectrum disorder. In recent years there have been several investigations focusing on circadian physiological and behavioral rhythms in individuals with autism spectrum disorder, namely sleep patterns and hormonal variations, and their findings have significantly contributed to our understanding of autism-related neurophysiological processes. In addition, exogenous melatonin has been thoroughly investigated as a potential treatment compound targeting autism-related sleep and behavioral disturbances. Although the majority of relevant studies have been conducted in adolescents and adults, the presence of circadian dysregulation in young children with autism is attracting a growing scientific interest. Given that the earliest behavioral markers of the disorder become evident from the first years of life, focusing on toddlers and preschoolers might provide useful insights on autism's mysteries. In this context, in the current review we attempted to critically summarize all findings regarding circadian rhythmicity in young children with autism spectrum disorder, emphasize most important and recent advances in the field and provide directions for future research.

## **Keywords**

- Circadian
- Autism spectrum disorder
- Young children
- Sleep
- Melatonin

## **ABBREVIATIONS**

ASD: Autism Spectrum Disorder; SAA: Salivary Alpha- Amylase; HPA: Hypothalamo-Pituitary Axis

## **INTRODUCTION**

The circadian system is an endogenous time-keeping mechanism which synchronizes metabolic and cellular processes with the light-dark 24-hour cycle in an attempt to achieve an optimal balance between energy production and expenditure [1]. Harmonic circadian function is necessary for health

maintenance and circadian misalignment has been implicated in the pathogenesis of several chronic diseases including cancer, cardiovascular, metabolic and neuropsychiatric disorders such as affective disorders, schizophrenia and autism spectrum disorder (ASD) [2,3].

In this context, there are numerous clinical and research reports suggesting that ASD children frequently suffer from disturbances in circadian biological rhythms, namely sleep, body temperature and hormonal variations [4,5]. Even prior to the emergence of autism-specific developmental deficits, in the first year of life, infants later diagnosed with ASD exhibit regulatory problems such as disrupted sleep and feeding patterns and excessive crying, all of which possibly reflect deficits in circadian control [6]. These disturbances impair children's physiological and psychosocial adjustment and put significant burden on their parents' lives. In this respect, their study may provide useful information that could positively affect patients' and caregivers' quality of life.

The scope of the current review is to provide a brief yet integrative summary of major findings on circadian dysfunction in young children with ASD. The current article does not constitute a systematic literature review but rather aims at emphasizing most important and recent advances in the field and delineate directions for future research.

We decided to focus on very young children, below the age of 6, in order to approach as much as possible the origins of pathophysiological processes prior to the emergence of later effects of interventions and co-morbidities. Relevant findings will be presented into two distinct but interrelated thematic categories: those regarding disturbances of behavioral rhythms such as sleep and chronotypes and those focusing on disturbances of physiological rhythms, namely body temperature and hormonal variations. We should note that studies detecting genes and genetic variants implicated in the circadian clock of ASD patients were not included in this review and readers interested in this topic are encouraged to refer to two well-elaborated earlier reviews [7,8].

## **Studies on sleep and chronotypes**

There is accumulating evidence that school-age children, adolescents and adults with ASD exhibit disruptions in the sleep-wake cycle such as increased sleep onset latency, shorter total sleep duration and more frequent awakenings and altered sleep architecture including a decrease in REM sleep [9,10]. However, sleep patterns have not been adequately studied in ASD preschoolers, toddlers and high-risk infants. In a study by Barnevik-Olssen et al [6], ASD preschoolers were more likely to display feeding and sleeping problems and excessive crying during infancy compared to children of typical development. In addition, regulatory problems during the first two years are considered early behavioral markers of ASD [11]. In two recent investigations using parent-report questionnaires [12,13] very young ASD children (mean age 4.7 and 3.3 years respectively) presented with more frequent sleep problems compared to typically developing peers. In contrast, in an earlier study, actigraphic recordings revealed that ASD children were less likely to suffer from behavioral insomnias compared to children with other developmental disorders and typically developing children, although parents of ASD children were twice as likely to complain of sleep problems for their children [14]. This discrepancy is probably attributed to methodological differences and is indicative of the fact that parents' reports may be biased and should be corroborated by more objective measures of sleep physiology.

Chronotype is a basic biological trait which reflects individual preferences for bed and wake time and for peak cognitive and physical performance and is strongly correlated with melatonin and

cortisol circadian variations [15]. To our knowledge, no study so far has evaluated chronotype in ASD preschoolers, given that the only relevant investigation included a sample of school-age children [16]. That literature gap should be addressed in future research, since chronotype constitutes a reliable behavioral marker of circadian function, whose evaluation is more cost-effective compared to other measures of circadian pathophysiology.

### **Studies on hormonal secretion and body temperature circadian variations**

Cortisol and salivary alpha-amylase (sAA) constitute fundamental components of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the autonomous nervous system respectively and represent characteristic paradigms of hormones whose secretion follows a circadian rhythm. In a recent review of the topic, Taylor et al [17] summarize all studies measuring cortisol's diurnal variations and responsiveness in ASD children, adolescents and adults. Among relevant investigations, only one study assessed cortisol's secretion in ASD preschoolers [18], while two other studies included very young children in their samples, however the authors do not present separately the findings derived from that age group [19,20]. In addition, in an earlier investigation of attachment in ASD toddlers, the authors found that ASD children had a lower cortisol response to parental separation compared to typically developing peers [21].

According to Kidd et al [18], no significant differences were detected in cortisol's and sAA's circadian variation between ASD and typically developing preschoolers. However, ASD children exhibited greater day-to-day variability in cortisol and sAA secretion compared to the control group [18], which is suggestive

of a potential dysregulation of the HPA axis and the autonomous nervous system. Moreover, the low functioning group had higher cortisol and sAA levels. These findings are partially in conflict with studies in older children which revealed greater disturbances in cortisol diurnal rhythm and response, probably suggesting that the origins of autism-related circadian misalignment lie on an instability of the circadian regulation system which in time and through the effect of several stressors may eventually lead to disturbed hormonal circadian rhythms. In addition, the fact that the level of children's functioning was negatively correlated with cortisol and sAA concentrations raises the question of whether circadian rhythms are associated with autism-related cognitive deficits and their underlying neurophysiological background.

Another hormone which plays a key role in circadian pathophysiology is melatonin, given that it serves as the major endogenous chemical regulator of circadian rhythmicity. There are several studies focusing on melatonin secretion in autism and other neurodevelopmental disorders, however the vast majority of these investigations included children of various age groups and thus their findings are not necessarily applicable to toddlers and preschoolers [22,23]. A recent Italian study in a small sample of ASD children, aged 2-7 years old, revealed great reduction in melatonin synthesis [24]. Likewise, among all studies assessing the effect of exogenous melatonin on autism-related sleep disturbances, only in one well-designed randomized double-blind trial of prolonged release melatonin, the authors explicitly reported that for the sub-group of very young children, aged 2-5, melatonin significantly increased total sleep duration and decreased sleep onset latency [25]. The role of melatonin in autism pathogenesis seems to be evident from the earliest phase of human development, given that maternal melatonin has been shown to affect fetal neurodevelopment and low melatonin levels during pregnancy have been associated with increased ASD risk [26,27].

Body temperature in humans exhibits diurnal variation which is regulated by the circadian clock and constitutes probably the more characteristic and resistant to change physiological marker of circadian rhythmicity [28]. Nonetheless, our search failed to detect any study assessing body temperature variations in ASD patients, apart from a small-scale investigation in the late 70s which revealed a disturbed pattern of body temperature regulation in 4 ASD school-age children compared to healthy controls [29].

## CONCLUSIONS

In conclusion, there are extremely limited data on circadian dysregulation in toddlers and preschoolers with ASD, derived from a small number of participants. Existing findings suggest that very young ASD children suffer from significant disturbances in sleep circadian rhythmicity, however these accounts are entirely based on parental reports and have not yet been corroborated by more objective measures of the sleep-wake cycle. In a similar vein, ASD preschoolers appear vulnerable to circadian dysregulation at the level of hormone secretion, however it seems that circadian misalignment becomes more evident in older children. In recent years, ASD research is growingly focusing on early pathophysiological and behavioral markers of the disorder from fetal life to toddlerhood. In this context, there is strong evidence that melatonin abnormalities during pregnancy and early regulatory problems during infancy may lead to increased ASD risk, suggesting that circadian abnormalities may be causally associated with ASD-specific disturbances in neurogenesis and synaptogenesis. Further, large-scale studies are therefore needed that would focus on assessing chronotypes, sleep physiology, body temperature and hormonal secretion in young ASD children in an attempt to elucidate the role of the circadian clock in ASD pathogenesis and provide thus novel directions for potential therapeutic targets

## REFERENCES

1. Paschos GK. Circadian clocks, feeding time, and metabolic homeostasis. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 112.
2. Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S. Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017; 9: 18.
3. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int.* 2016; 33: 1101-1119.
4. Glickman G. Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 34: 755-768.
5. Geoffroy MM, Nicolas A, Speranza M, Georgieff N. Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J Physiol Paris.* 2016; 110: 434-438.
6. Barnevik Olsson M, Carlsson LH, Westerlund J, Gillberg C, Fernell E. Autism before diagnosis: crying, feeding and sleeping problems in the first two years of life. *Acta Paediatr.* 2013; 102: 635-639.
7. Bourgeron T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007; 72: 645-654.
8. Schuch JB, Genro JP, Bastos CR, Ghisleni G, Tovo-Rodrigues L. The role of CLOCK gene in psychiatric disorders: Evidence from human and animal research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177: 181-198.
9. Buckley AW, Rodriguez AJ, Jennison K, Buckley J, Thurm A, Sato S, et al. Rapid eye movement

sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164: 1032-1037.

10. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med.* 2010; 11: 659-64.
11. Carlsson LH, Westerlund J, Olsson MB, Eriksson MA, Hedvall Å, Gillberg C, et al. Autism spectrum disorders before diagnosis: results from routine developmental surveillance at 18 months. *Acta Paediatr.* 2016; 105: 823-828.
12. Johnson CR, Smith T, DeMand A, Lecavalier L, Evans V, Gurka M, et al. Exploring sleep quality of young children with autism spectrum disorder and disruptive behaviors. *Sleep Med.* 2018; 44: 61-66.
13. Levin A, Scher A. Sleep Problems in Young Children with Autism Spectrum Disorders: A Study of Parenting Stress, Mothers' Sleep- Related Cognitions, and Bedtime Behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 2016; 22: 921-927.
14. Goodlin-Jones B, Schwichtenberg AJ, Iosif AM, Tang K, Liu J, Anders TF. Six-month persistence of sleep problems in young children with autism, developmental delay, and typical development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 48: 847-854.
15. Randler C, Faßl C, Kalb N. From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Sci Rep.* 2017; 7: 45874.
16. Van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018; 27: 99-111.
17. Lounds Taylor J, Corbett BA. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 49: 207-228.
18. Kidd SA, Corbett BA, Granger DA, Boyce WT, Anders TF, Tager IB. Daytime secretion of salivary cortisol and alpha-amylase in preschool- aged children with autism and typically developing children. *J Autism Dev Disord.* 2012; 42: 2648-2658.
19. Hamza RT, Hewedi DH, Ismail MA. Basal and adrenocorticotrophic hormone stimulated plasma cortisol levels among Egyptian autistic children: relation to disease severity. *Ital J Pediatr.* 2010; 36: 36-71.
20. Richdale AL, Prior MR. Urinary cortisol circadian rhythm in a group of high-functioning children with autism. *J Autism Dev Disord.* 1992; 22: 433-447.
21. Naber FBA, Swinkels SHN, Buitelaar JK, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Dietz C, et al. Attachment in toddlers with autism and other developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2007; 37:1123-1138.
22. Tordjman S, Anderson GM, Pichard N, Charbuy H, Touitou Y. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiatry.* 2005; 57: 134-138.
23. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 783-792.
24. Gevi F, Zolla L, Gabriele S, Persico AM. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Mol Autism.* 2016; 7: 47.
25. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 56: 948-957.
26. Jin Y, Choi J, Won J, Hong Y. The Relationship between Autism Spectrum Disorder and Melatonin during Fetal Development. *Molecules.* 2018; 23.

27. Braam W, Ehrhart F, Maas APHM, Smits MG, Curfs L. Low maternal melatonin level increases autism spectrum disorder risk in children. *Res Dev Disabil.* 2018; 30042-30048.
28. Sandström ME, Madden LA, Taylor L, Siegler JC, Lovell RJ, Midgley A, McNaughton L. Variation in basal heat shock protein 70 is correlated to core temperature in human subjects. *Amino Acids.* 2009; 37: 279- 284.
29. Hill SD, Wagner EA, Shedlarski JG Jr, Sears SP. Diurnal cortisol and temperature variation of normal and autistic children. *Dev Psychobiol.* 1977; 10: 579-583.

---

Παρεμβάσεις για τον αυτισμό

## **Αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων στο παιδί με αυτισμό**

Κείμενο αναθεωρημένο (2018)

Σωτήρης Ι. Κωτσόπουλος  
Παιδοψυχίατρος

### **Εισαγωγή**

Η επιστημονική προσπάθεια που διεξάγεται διεθνώς για τη διερεύνηση του αυτισμού και τη βοήθεια στο παιδί με αυτισμό είναι τεράστια και οι σχετικές δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά είναι πλήθος κάθε χρόνο. Παρόλη την προσπάθεια όμως δεν υπάρχουν επί του παρόντος αποτελεσματικές ιατρικές παρεμβάσεις που θα διόρθωναν την εγκεφαλική δυσλειτουργία που αποτελεί το υπόστρωμα του αυτισμού. Η απουσία εισέτι έγκυρης γνώσης για την αιτιολογία του αυτισμού επιτρέπει την ανάδειξη πολλών υποθέσεων και παρεμβάσεων, με τεκμηριωμένα αποτελέσματα αλλά κάποτε και αμφιλεγόμενα, που προσφέρουν ελπίδα στο παιδάκι και τους απελπισμένους γονείς του. Καλό είναι να αναρωτηθούμε ποιές έγκυρες ενδείξεις υπάρχουν επί του παρόντος που να πιστοποιούν ότι κάποιες παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές. Στόχος μας λοιπόν εδώ είναι να αναδείξουμε τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που με τεκμηριωμένες ενδείξεις συνοδεύονται από θετικά αποτελέσματα.

Παλιότερα επικρατούσε η άποψη μεταξύ ειδικών και του κοινού ευρύτερα ότι το παιδί με αυτισμό 'ήταν χαμένη περίπτωση', 'ήταν αθεράπευτο'. Χαρακτηριστικά είναι τα απαισιόδοξα ευρήματα του Gillberg (1991)[1] από τη Σουηδία, χώρα με αναπτυγμένες κοινωνικές υπηρεσίες. Η μελέτη αυτή εκτίμησε την εξέλιξη 474 ατόμων με αυτισμό και έδειξε ποικιλία στην έκβαση. Τα περισσότερα άτομα είχαν κακή κοινωνική και ακαδημαϊκή εξέλιξη. Σε επίπεδο σπουδών κολλεγίου είχε φθάσει μόνον το 8%. Μικρός αριθμός ασκούσε χειρωνακτικές δουλειές. Τουλάχιστον 313 άτομα (66%) παρουσίασαν σοβαρή αναπηρία και ήταν εξαρτημένα δια βίου.

### **Ανασκόπηση ερευνών**

Μια νέα εποχή εντούτοις αρχίζει για την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση του παιδιού με

αυτισμό με μνημειώδη εργασία του Ivar Lovaas που δημοσιεύθηκε στην Journal of Consulting and Clinical Psychology το 1987[2]. Ο Lovaas έθεσε τότε τις βάσεις της μεθόδου Εφαρμοσμένη Ανάλυση Συμπεριφοράς (Applied Behavior Analysis), γνωστή ως ABA, επάνω στην οποία μεταγενέστεροι οικοδόμησαν δικές τους εκδοχές.

Η μέθοδος του Lovaas αποτελεί εξαιρετικά λεπτομερή και συστηματική διδασκαλία κοινωνικών δεξιοτήτων και βασίζεται στις αρχές της 'συντελεστικής εξαρτημένης μάθησης' (operant conditioning, Skinner 1974)[3]. Η θεραπεία εφαρμόστηκε με εντατικό ρυθμό δηλαδή 40 ώρες την εβδομάδα από εκπαιδευμένους θεραπευτές σε ατομική βάση με διάρκεια 2 χρόνια ή περισσότερο στο σπίτι, στο σχολείο, στην κοινότητα. Στην πρώτη αυτή μελέτη τα αποτελέσματα που ανέφερε ο Lovaas ήταν εντυπωσιακά. Το 47% των παιδιών έφτασαν σε φυσιολογικό νοητικό και ακαδημαϊκό επίπεδο. Μεταγενέστεροι μελετητές εντούτοις αμφισβήτησαν αυτά τα αποτελέσματα.

Μετεξέλιξη της μεθόδου Lovaas υπήρξε η Διδασκαλία Καίριων Δεξιοτήτων (Pivotal Response Treatments, των Robert Koegel and Lynn Koegel, 2006)[4]. Κύριο χαρακτηριστικό της μεθόδου αυτής αποτελεί η επικέντρωση σε κρίσιμες μειονεξίες του παιδιού. Στόχοι του προγράμματος αποτελούν η ανάπτυξη κινήτρων για μάθηση, η επεξεργασία περισσότερο σύνθετων ερεθισμάτων, η αυτοδιαχείριση, η ανεξάρτητη πρωτοβουλία και αλληλεπίδραση.

Συγγενική μέθοδος είναι και η Early Start Denver Model for Young Children with Autism που αναπτύχθηκε από τις Sally Rogers και Geraldine Dawson (2010)[5]. Χαρακτηριστικό της μεθόδου αυτής είναι η επικέντρωση της θεραπευτικής προσπάθειας στους χώρους της καθημερινής δραστηριότητας του παιδιού δηλαδή σπίτι και σχολείο με τη σημαντική συμμετοχή της οικογένειας. Και η μέθοδος αυτή απαιτεί καλά εκπαιδευμένους θεραπευτές.

Προκειμένου να ερευνησουμε τα αποτελέσματα των συμπεριφοριστικών μεθόδων ανατρέχουμε σε ανασκοπήσεις περισσότερων μελετών (σε μετα-ανασκοπήσεις) που αναδεικνύουν τα αποτελέσματα από την εφαρμογή πολλών θεραπευτικών προγραμμάτων.

Οι Rogers & Vismara, 2008[6] αξιολόγησαν με αυστηρά κριτήρια 22 προγράμματα. Ως κριτήριο επιτυχίας της θεραπευτικής παρέμβασης θεωρήθηκε η επιτυχής φοίτηση του παιδιού με αυτισμό σε σχολείο με παιδιά τυπικής ανάπτυξης που αποτελεί ένδειξη επαρκούς ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας για το παιδί. Παιδιά 11-12 χρ. που σε μικρότερη ηλικία είχαν διαγνωσθεί με αυτισμό φοιτούσαν σε κανονική τάξη ή σε τάξη ένταξης αν η διάγνωση ήταν 'στο φάσμα του αυτισμού', αν παρουσίαζαν σχετικώς φυσιολογικό ΔΝ, αν η θεραπεία άρχισε πριν την ηλικία των 4 χρόνων, αν ήταν εντατική (+25 ώρες την εβδομάδα), είχε διαρκέσει τουλάχιστον 2 χρόνια, αν υπήρχε συμμετοχή της οικογένειας, αν η μέθοδος ήταν στα πλαίσια της ABA, αν οι θεραπευτές ήταν επαρκώς εκπαιδευμένοι και ενεργούσαν με βάση πρωτόκολλο. Οι Helt, Kelley και συνεργάτες (2008)[7] συμπληρώνουν, μετά από εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ότι 3% μέχρι 25% των παιδιών παρουσιάζουν βέλτιστη έκβαση με συμπεριφοριστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις αν η έναρξη είναι πρώιμη, αν επικρατεί θετικό συναίσθημα με το παιδί, αν κοινωνικά ερεθίσματα χρησιμοποιούνται ως επιβράβευση-ενίσχυση, αν περιορίζονται τυχόν διαταρακτικές συμπεριφορές και επιτυγχάνεται σταθεροποίηση των επιπέδων του στρες και της διεγερσιμότητας.



Οι Reichow B & M. Wolery M (2009)[8] αξιολόγησαν αποκλειστικά τα αποτελέσματα 14 προγραμμάτων που ακολούθησαν τη μέθοδο Lovaas (ABA). Η μελέτη αυτή ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις προηγούμενες αξιολογήσεις αλλά με σημαντικές διευκρινήσεις. Η εντατικότερη θεραπεία (μήνες, ώρες) σχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση ΔΝ, αλλά όχι ανάλογη βελτίωση σε άλλα χαρακτηριστικά του αυτισμού. Σημαντική παρατήρηση ήταν επίσης ότι γενικώς τα συμπτώματα του αυτισμού ήταν ηπιότερα σε όλα τα δείγματα παιδιών με το πέρας της παρέμβασης. Οι εποπτεύοντες θεραπευτές είχαν παρακολουθήσει εντατικό πρόγραμμα εκπαίδευσης και πρακτικής άσκησης. Οι θεραπευτές υπήρξαν πολλαπλοί ανά παιδί. Αυτοί αποτελούσαν ανομοιογενή ομάδα και διέφεραν μεταξύ τους σε εκπαίδευση και προσόντα. Επιπλέον παρατηρήσεις: μερικές μελέτες έδειξαν ότι μεγάλο ποσοστό παιδιών (80%+) υποβάλλονταν και σε συμπληρωματικές θεραπείες παράλληλα με τη συμμετοχή τους στην ερευνητική μέθοδο του Lovaas. Πολλά παιδιά δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά στην παρέμβαση και οι λόγοι δεν είναι προφανείς. Συμπεραίνουν: Η μέθοδος Lovaas πιθανόν δεν ταιριάζει στις ανάγκες όλων των παιδιών με αυτισμό. Η παρέμβαση πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς ώστε αν δεν υπάρχει ανταπόκριση οι θεραπευτικοί στόχοι να τροποποιούνται. Σε νεότερη μετα-ανάλυση πειραματικών προγραμμάτων με εφαρμογή της μεθόδου Early Start Denver Model for Young Children with Autism ο Reichow (2012)[9] ανέφερε πολύ καλά αποτελέσματα κυρίως στον ΔΝ αλλά και στην κοινωνική συμπεριφορά.

Μελέτες σε παιδιά με καλή ή και βέλτιστη έκβαση μετά από επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση, προκειμένου να ανιχνευθούν τυχόν υπολειμματικές καταστάσεις του αυτισμού, έχουν δείξει ότι μερικά παιδιά εξακολουθούν να παρουσιάζουν δυσκολίες στη γλώσσα (πραγματολογία, σημασιολογία) (Kelley 2006) [10] όπως και ήπιες δυσκολίες στην κοινωνική συναλλαγή που συνοδεύονται από προβλήματα στην προσοχή (Orinstein 11).

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των συμπεριφοριστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων όπως αναφέρθηκε, είναι γενικώς θετικά, γεγονός που σημαίνει ότι οι βάσεις της μεθόδου ABA είναι έγκυρες. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η πειραματική εφαρμογή των μεθόδων αυτών γίνεται σε συνθήκες πανεπιστημιακού εργαστηρίου με επιλεγμένα δείγματα περιστατικών και με ομάδα ελέγχου.

Το ερώτημα εγείρεται ποιά είναι τα αποτελέσματα από θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτός των πειραματικών προγραμμάτων Αμερικανικών πανεπιστημίων. Η αναζήτηση παρατηρήσεων για την αποτελεσματικότητα θεραπευτικών προσπαθειών που γίνονται στην κοινότητα καταλήγει σε περιορισμένα συμπεράσματα. Οι σχετικές μελέτες είναι λίγες και με μειονεκτήματα. Η επιτέλεση ερευνητικών προγραμμάτων στην κοινότητα είναι εξαιρετικά δυσχερής έξω από το οργανωμένο πανεπιστημιακό περιβάλλον. Εντοπίστηκαν τέσσερις σχετικές μελέτες μέσω Pub Med και αναφορά θα γίνει συνοπτικά σε κάθε μια από αυτές. Οι μελέτες ανευρίσκονται ως 'naturalistic' ή 'community studies'.

Μια μελέτη, η πλέον εκτεταμένη προέρχεται από τη Σουηδία. Η Elizabeth Fernell σε συνεργασία με μια ομάδα ερευνητών από πανεπιστήμια της Σουηδίας (2011)[12], ερεύνησαν την πρόοδο 198 παιδιών με αυτισμό σε θεραπεία σε υπηρεσίες στην κοινότητα. Η παραπομπή, η αξιολόγηση και η

Θεραπεία έγιναν σε δυο κέντρα στη Στοκχόλμη (ένα δημόσιο, ένα ιδιωτικό). Έναρξη θεραπείας των παιδιών έγινε σε ηλικία 20-54 μήνες (1 έτος 8 μήνες και 4 έτη 6 μήνες). Η βασική μέθοδος προσέγγισης ήταν η ABA. Επανεκτίμηση (follow up) έγινε με τη συμπλήρωση δυο χρόνων θεραπείας. Η εκτίμηση της προόδου που έγινε με την κλίμακα Vineland, \* ήταν σημαντική και έδειξε βελτίωση στις γνωστικές ικανότητες των παιδιών (ΔΝ). Το αποτέλεσμα δεν σχετίστηκε με την συχνότητα των συνεδριών ή την εντατικότητα της θεραπείας. Μετά δυο χρόνων θεραπεία κανένα παιδί δεν ήταν ελεύθερο προβλημάτων αυτισμού. \* [Vineland κλίμακες : *Επικοινωνία, Δεξιότητες Καθημερινής Ζωής, Κοινωνικές Δεξιότητες*]

Στην περιοχή της Μασσαλίας οι Poinso F και συνεργάτες (2013)[13] παρατήρησαν 11 παιδιά με αυτισμό (μέση ηλικ. έναρξης 3 χρ. 5 μην) και 10 ώρες θεραπείας την εβδομάδα. Εκλεκτική προσέγγιση: (TEACCH, floor time, λογοθεραπεία, αναπτυξιακή θεραπεία, ψυχοθεραπεία). Δυο (2) χρόνια αργότερα έδειξαν αναπτυξιακή πρόοδο κατά μέσο όρο 13.5 μήνες στη κλίμακα Vineland και μείωση της σοβαρότητας του αυτισμού στη κλίμακα CARS.

Σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα στη γλώσσα και στις γνωστικές ικανότητες σε 118 παιδιά με αυτισμό προσχολικής ηλικίας μετά από θεραπευτική παρέμβαση διάρκειας ενός χρόνου που προσφέρθηκε από κοινοτικό πρόγραμμα σε περιοχή της Nova Scotia του Καναδά (Smith et al. 2015) [14].

Υπάρχει ακόμη μια μελέτη που δεν έχει δημοσιευθεί και προέρχεται από την Ελλάδα, από το Κέντρο Ημέρας για Παιδιά για Αναπτυξιακές Διαταραχές στο Μεσολόγγι (Kotsopoulos et al 2017)[15]. Πρόκειται για 25 παιδιά με αυτισμό που μετά από πρόγραμμα συστηματικής θεραπείας 2-3 ετών έγιναν δεκτά σε δημοτικά σχολεία της περιοχής κατοικίας τους. Ποια είναι τα συμπεράσματα από τη μελέτη αυτή; Όλα τα παιδιά παρουσίασαν πρόοδο στα συμπτώματα του αυτισμού σαν αποτέλεσμα της συστηματικής παρέμβασης. Παρόμοια πρόοδο παρουσίασαν επιπλέον και 6 παιδιά που κατευθύνθηκαν σε ειδικά σχολεία πέραν του δείγματος των 25 παιδιών. Όλα παρουσίασαν βελτίωση στους δείκτες- ερωτηματολόγια CARS και Vineland. Αυτά που φοιτούν σε κανονικά δημοτικά σχολεία παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση και 9 από αυτά εμφάνισαν βέλτιστη έκβαση, δηλαδή απώλεια της διάγνωσης αυτισμού στη δοκιμασία ADOS. Δεκατέσσερα παιδιά (14) από το σύνολο των 25 διατηρούν τη διάγνωση του αυτισμού με ηπιότερα όμως συμπτώματα και κάποια με μαθησιακές δυσκολίες που απαιτούν βοήθεια στην τάξη. Συμπέρασμα, παιδιά με ήπια συμπτώματα αυτισμού μπορούν να φοιτήσουν σε κανονικές τάξεις δημοτικών σχολείων, με κάποια ακαδημαϊκή στήριξη.

Ερώτημα: ποιοι παράγοντες συνέβαλαν στα ικανοποιητικά αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης; Σε μια πρώτη φάση: πρώιμη διάγνωση και έναρξη παρέμβασης - εντατικό θεραπευτικό πρόγραμμα - έμφαση στη θεραπεία συμπεριφοράς ABA - λογοθεραπεία και εργοθεραπεία ανάλογα με τις ειδικές ανάγκες του παιδιού σε συντονισμό μεταξύ τους - ακολουθείται θεραπευτικό πρωτόκολλο, το ΕΔΑΛΦΑ - συμμετοχή των γονέων σε συμβουλευτική με την κοινωνική λειτουργό - διαρκής συντονισμός της παρέμβασης για το κάθε παιδί στα πλαίσια της διεπιστημονικής ομάδας. Σε μια επόμενη, δεύτερη φάση, η προσπάθεια επικεντρώθηκε στην κοινωνικοποίηση της συμπεριφοράς στα πλαίσια εργασίας σε ομάδα και τέλος προετοιμασία για είσοδο στο δημοτικό σχολείο.

## **Συμπεράσματα**

Συνοψίζοντας τα συμπεράσματα από τις ενδείξεις για τα αποτελέσματα των θεραπευτικών παρεμβάσεων για το παιδί με αυτισμό γίνεται σαφές ότι όλα τα παιδιά στα οποία προσφέρεται ειδική φροντίδα παρουσιάζουν βελτίωση άλλα λιγότερο άλλα περισσότερο υπό προϋποθέσεις,. Ποιες

προϋποθέσεις; Αυτές εξαρτώνται, πρώτον, από τα χαρακτηριστικά του αυτισμού στο παιδί που μπορούν να δώσουν τη δυνατότητα για καλύτερη πρόγνωση και δεύτερον από τα χαρακτηριστικά της παρέμβασης που σχετίζεται με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα;

Η πρόγνωση είναι καλύτερη αν το παιδί δεν παρουσιάζει άλλα οργανικά προβλήματα από τον εγκέφαλο ή κάποιο γενικευμένο σύνδρομο όταν γίνεται η διάγνωση. Επίσης η πρόγνωση βελτιώνεται αργότερα αν η νοημοσύνη προσεγγίζει τα φυσιολογικά πλαίσια. Η πρώιμη διάγνωση και έναρξη της παρέμβασης πριν το δεύτερο χρόνο της ηλικίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα καλής πρόγνωσης. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων του αυτισμού όταν γίνεται η διάγνωση της διαταραχής σε μικρή ηλικία δεν σημαίνει ότι ο αυτισμός στο παιδί αυτό θα εμφανίζεται με σοβαρότητα και στην λοιπή παιδική ηλικία. Τα σοβαρά συμπτώματα αρχικά μπορεί να υποχωρήσουν σύντομα με πρώιμη εντατική παρέμβαση. Η πρόγνωση γίνεται καλύτερη αν το παιδί δεν παρουσιάζει συμπτώματα διαταραχής του συναισθήματος (άγχος, κατάθλιψη, απορύθμιση) ή και πρόσθετα αναπτυξιακά προβλήματα π.χ. ΔΕΠΥ, σοβαρές κινητικές δυσκολίες.

Χαρακτηριστικά της παρέμβασης για καλύτερα αποτελέσματα αποτελούν η πρώιμη παραπομπή και αξιολόγηση που είναι συνέπεια της ενημέρωσης του κοινού για την έγκαιρη αναγνώριση αναπτυξιακών προβλημάτων στο παιδί. Και ας επαναληφθεί, η διάγνωση και έναρξη της παρέμβασης πρέπει να γίνεται πριν τα 2 χρόνια γιατί τότε η πρόγνωση είναι καλύτερη. Η παρέμβαση πρέπει να είναι εντατική με τουλάχιστον 25 ώρες ή περισσότερες την εβδομάδα και η διάρκεια 2 χρόνια ή περισσότερο.

Η επιτυχής αντιμετώπιση των προβλημάτων του παιδιού με αυτισμό μπορεί να επιτευχθεί σε ειδικά κέντρα φροντίδας με παρέμβαση που προσφέρεται συντονισμένα από διεπιστημονική ομάδα η οποία πρέπει να μιμείται όσο είναι δυνατόν περισσότερο τα πειραματικά προγράμματα από τα οποία έχουν προκύψει τα καλύτερα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Στο κέντρο για το παιδί με αυτισμό πρέπει να προσφέρεται φροντίδα διαχρονικά από την πρώτη παιδική ηλικία που είναι η πλέον κρίσιμη και να επεκτείνεται και στα χρόνια της φοίτησης στο σχολείο. Οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να καθορίζονται από πρωτόκολλο (π.χ. ΕΔΑΛΦΑ) και να αναπροσαρμόζονται ανάλογα με την εξέλιξη του παιδιού.

Η συμμετοχή της οικογένειας είναι απαραίτητη στη θεραπευτική προσπάθεια. Πολλά προγράμματα θεωρούν την φροντίδα που παρέχει η οικογένεια ως χρόνο θεραπείας. Υπάρχουν και ειδικά προγράμματα για εκπαίδευση της οικογένειας που εφαρμόζονται με επιτυχία και εδώ στην Ελλάδα όπως το Cygnet.

Οι σύγχρονες μέθοδοι παρέμβασης απαιτούν προσωπικό καλά εκπαιδευμένο που ενημερώνεται τακτικά για την πρόοδο στον τομέα ευθύνης του καθενός και που έχει επενδύσει σημαντικό ενδιαφέρον στην εργασία με το παιδί με αυτισμό. Η εποπτεία επίσης είναι απαραίτητη και μπορεί να γίνεται στα πλαίσια της διεπιστημονικής ομάδας.

Το κόστος για την παρέμβαση πρέπει να καλύπτεται από ασφαλιστικό ταμείο και την πολιτεία.

Συμπερασματικά είναι εμφανές ότι θετικές προοπτικές υπάρχουν για το παιδί με αυτισμό υπό προϋποθέσεις που πρωταρχικά αφορούν τον κόσμο των ενηλίκων που φροντίζουν το παιδί αυτό, τους γονείς, τους συλλόγους και την πολιτεία που έχει την ευθύνη για τη γενικότερη μέριμνα για το παιδί. Ας αναρωτηθούμε λοιπόν τι μπορούμε να προφέρουμε στο παιδί με αυτισμό. Πώς ανταποκρινόμαστε στις ανάγκες του.

## Συμπληρωματικές Θεραπείες

### **Φαρμακοθεραπεία**

Μια γενική διαπίστωση. Δεν υπάρχει σήμερα φαρμακευτική θεραπεία των πυρηνικών συμπτωμάτων του αυτισμού. Χρήση φαρμάκων ενδείκνυται για τον έλεγχο διαταρακτικών συμπεριφορών παιδιού με ΔΑΦ ή κάποιας άλλης διαταραχής που συνυπάρχει π.χ. ΔΕΠΥ. Risperidone & Aripiprazole έχουν έγκριση από την Αμερικανική υπηρεσία Food and Drug Administration.

### **Αισθητηριακή ολοκλήρωση**

Αφορά θεραπείες με δραστηριότητες που επικεντρώνονται στην οργάνωση και ολοκλήρωση του αισθητηριακού συστήματος που περιλαμβάνει λειτουργίες των συστημάτων: αιθουσαίου, ιδιοδεκτικού (κιναισθητικού), απτικού. Τουλάχιστον μια RCT(randomized controlled trial) μελέτης εργοθεραπείας σε παιδιά με ΔΑΦ έδειξε θετικά αποτελέσματα σε εκτίμηση κοινωνικής συμπεριφοράς (Schaaf et al. 2014)[16].

### **DIR/Froortime S. Greenspan and S. Wieder [17] [Παιχνίδι στο πάτωμα]**

[Developmental Individual -difference, Relationship based model]

Το συγκεκριμένο μοντέλο επιδιώκει να δώσει την ευκαιρία στο παιδί να βιώσει ευχάριστα συναισθήματα μέσα από την αλληλεπίδραση του με το κοινωνικό περιβάλλον χτίζοντας πάνω στα ενδιαφέροντά του. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε συναισθηματικά λειτουργική συμπεριφορά, η οποία με την σειρά της οδηγεί σε λειτουργική επικοινωνία, αίσθηση του εαυτού, συμβολική ικανότητα και ανώτερες γνωστικές διεργασίες.[ Όπως παρατηρεί η Κατερίνα Μάσχα για τη NOESI.gr.]

Έχει δοκιμασθεί κυρίως ως εκπαίδευση γονέων για την πραγματοποίηση του παιχνιδιού στο σπίτι. Οι ελάχιστες μελέτες που απαντώνται στη βιβλιογραφία αναφέρουν βελτίωση στη επικοινωνία του παιδιού με τον γονέα. Μια τελευταία μελέτη από την Liao et al (2015) [18] σε 11 παιδιά ανέφερε βελτίωση στη λειτουργία του συναισθήματος, την επικοινωνία και στις ικανότητες του καθημερινού βίου. Εντούτοις δεν υπάρχουν randomized controlled trials που να δείχνουν το βαθμό επιτυχίας της μεθόδου αυτής.

### **Θεραπείες χωρίς εισέτι επαρκή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας**

#### **Θεραπεία με βλαστοκύτταρα (stem sells)**

Πειραματικές θεραπείες με βλαστοκύτταρα βρίσκονται στα αρχικά στάδια μελέτης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Dawson , 2017) [19] .

**Κρανιακή επαναλαμβανόμενη μαγνητική ακτινοβολία (rTMS)**  
στάδια μελετών (Enticott et al (2014)[20]

Αρχικά

## **Ιππασία**

Η ιππασία για παιδιά και εφήβους με αυτισμό παρουσιάζει ικανή διάδοση τον τελευταίο καιρό. Μελέτη σε 21 παιδιά με ΔΑΦ έδειξε ότι η ιππασία αύξησε σημαντικά την κοινωνική αμοιβαιότητα, την αισθητηριακή επεξεργασία και γενικότερα συνέβαλε στην βελτίωση των συμπτωμάτων του αυτισμού τουλάχιστον βραχυχρόνια (Ward et al.2013)[21]. Αποτελέσματα από ελεγχόμενη μελέτη (ομάδα ελέγχου) με συμμετοχή συνολικά 127 παιδιών και εφήβων 6-16 ετών έδειξαν, μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής ιππασίας, μείωση της ευερεθιστότητας και υπερκινητικότητας, αύξηση στη κοινωνική ανταπόκριση και βελτίωση στην ομιλία (αύξηση αριθμού λέξεων) (Gabriels et al 2015)[22].

## **Κατοικίδιο ζώο**

Η τυχόν ωφέλεια από την ύπαρξη ενός σκύλου στο σπίτι βοηθού του παιδιού με αυτισμό δεν έχει τεκμηριωθεί από την έρευνα. Εντούτοις μια μελέτη έδειξε ότι η ύπαρξη του σκύλου μειώνει το στρες του γονέα φροντιστή του παιδιού (Wright et al 2015)[23]. Τα προβλήματα και τις δυσκολίες στη διερεύνηση του αποτελέσματος της παρουσίας του σκύλου στο παιδί με αυτισμό συνοψίζονται από ομάδα ερευνητών (Hall et al 2016)[24].

## **Μουσικοθεραπεία**

Πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι η μουσικοθεραπεία μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση του παιδιού με αυτισμό στη κοινωνική συναλλαγή, τη λεκτική επικοινωνία την κοινωνικο-συναισθηματική αμοιβαιότητα, και να συμβάλει στη βελτίωση της σχέσης με τους γονείς (Geretssegger et al 2014) [25]

## **Θεραπείες χωρίς τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας**

### **Θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο**

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο αφορά συγκεκριμένες σωματικές παθήσεις. Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από ερευνητές της έγκυρης Cochrane Database Systems Review το 2016 [26] έδειξε πως δεν υπάρχει καμιά ένδειξη ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο έχει θετικά αποτελέσματα στα πυρηνικά ελλείμματα-συμπτώματα του αυτισμού.

### **Κρυοθεραπεία**

Η θεραπεία αυτή συνίσταται στο πακετάρισμα σε υγρά κρύα σεντόνια από το ψυγείο του παιδιού με σοβαρής μορφής αυτισμό που αυτοτραυματίζεται και του 'ψυχωσικού' παιδιού. Η θεραπεία αυτή αποτέλεσε έμπνευση του ψυχαναλυτή Pierre Delion [27] που υποστήριξε ότι αυτή ενισχύει την αίσθηση των ορίων του σώματος του παιδιού. Ο ίδιος έχει αναφέρει ότι με τη θεραπεία αυτή η αυτοτραυματική συμπεριφορά εξαφανίζεται. Στην διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν την αποτελεσματικότητα της κρυοθεραπείας.

### **Βελονοθεραπεία (acupuncture)**

Δεν υπάρχουν ενδείξεις αποτελεσματικότητας.

## **Βιβλιογραφία**

1. Gillberg C (1991) Outcome in autism and autistic-like conditions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 30, 375-382
2. Lovaas I (1987) *Journal of Consulting and Clinical Psychology το & Teaching Individuals with Developmental Delays. Basic Intervention Techniques*. Pro-ed, Austin Texas, 2003
3. Skinner BF(1974) *About Behaviorism*. Knopf Doubleday Publ.
4. Koegel R & Koegel L (2005) *Pivotal Response Treatments for Autism*. Baltimore, Paul Brookes Pub.
5. Rogers SJ, Dawson G, (2010) *Early Start Denver Model for Young children with Autism*. The Guilford Press, New York.
6. Rogers SJ & Vismara LA (2008), Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 37, 8-3
7. Helt M, Kelley E, et al. (2008) Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review*, 18, 339-366
8. Reichow & M. Wolery (2009) Comprehensive synthesis of early intensive behavioral interventions for young children with autism based on the UCLA young autism project model. *J Autism Dev Disord*, 39, 23-41
9. Reichow (2012) Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 42, 512-20.
10. Kelley E, et al. (2006) Residual language deficits in optimal outcome children with history of autism. *J. Aut. Dev. Dis.*36, 807-828
11. Orinstein AJ et al.(2015) Social function and communication in optimal outcome children and adolescents with an autism history on structured test measures. *J.Aut. Dev. Dis.* 45, 2443-63
12. Fernell et al.( 2011) Early intervention in 208 Swedish preschoolers with autism spectrum disorder. A prospective naturalistic study. *Res.Dev.Disbil.*32, 2092-101
13. Poinso F, Dubois B, Chatel C et al *Prospective assessment of children with pervasive developmental disorder after 2 years of day-hospital treatment*. [In French].*Arch Jan* 20 (1), 17-25
14. Smith, I.M., Flanagan, H.E., Garon, N., Bryson, S.E. (2015) Effectiveness of community-based early intervention based on Pivotal Response Treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 45, 1858-2872.
15. Kotsopoulos S, Florou I, Georgiou A, Gyftogianni M, Kotsopoulou A, Papadaki E (2017) Systematic intervention for children with Autism Spectrum Disorder and integration in regular school classes: A naturalistic study.(subm. for publication)
16. Schaaf RC, Benevides T, Mailloux Z, Faller P, et al (2014) An integration four sensory difficulties in children with autism: A randomized trial. *J Aut.Dev Disord.* 44(7), 1493-506
17. Greenspan S &. Wieder. *DIR/Floortime*. K. Μάσχα, διαδίκτυο.
18. Liao Sk et al. (2014) Home-based DIR/Floortime intervention program for preschool children with ASD: Preliminary findings. *Phys Occup Ther Pediat*, 34,356-367
19. Cochrane Database Systems Review (2016) Hyperbaric oxygen therapy for people with autism spectrum disorder (ASD).
20. Enticott PG Fitzgibbon BM, Kennedy HA, Arnold SL, Elliot D, Peachey A, Zangen A, Fitzgerald PB.(2014) [A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation \(rTMS\) for autism spectrum disorder](#). *Brain Stimul.* 7(2):206-11.
21. Ward SC, Whalon K, Rusnak K, Wendell K, Paschall N.(2013). The association between therapeutic horseback riding and the social communication and sensory reactions of children with autism. *J.Autism Dev Disord* 43, 2190-2198
22. [Gabriels RL, Pan Z, Dechant B, Agnew JA, Brim N, Mesibov G](#) (2015 Randomized Controlled Trial

of Therapeutic Horseback Riding in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 54, 541-9.

23. Wright HF<sup>1</sup>, Hall S, Hames A, Hardiman J, Mills R; PAWS Team, Mills DS. A Pet Dog Significantly Reduces Stress of Primary Carers for Children with Autism Spectrum Disorder: A Prospective Case Control Study. *J Autism Dev Disord*. 2015 Aug;45(8):2531-40
24. Hall SS, Wright HF, Mills DS. What Factors Are Associated with Positive Effects of Dog Ownership in Families with Children with Autism Spectrum Disorder? The Development of the Lincoln Autism Pet Dog Impact Scale. *PLoS One*. 2016 Feb 19;11(2):e0149736.
25. Geretsegger M, Elefant C, Mössler KA, Golg C. (2014) Music therapy for people with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* June 17, (6) CD004361
26. Spinney L Therapy for autistic children causes outcry in France (2007) *The Lancet*, 370, 645-646
27. Dawson G et al. (2017) Analogous cord blood transfusion is safe and feasible in young children with ASD: Results of a single-centre phase I open label trial. *Stem Cells Trans. Med.* 6, 1332-1339

14 Smith, I.M., Flanagan, H.E., Garon, N., Bryson, S.E. (2015) Effectiveness of community-based early intervention based on Pivotal Response Treatment. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 45, 1858-2872.