



De invloed van oxytocine op het gedrag en op de ontwikkeling van mensen met autisme

N.C.H. Willekens

ANR: S157779

Thesisbegeleider: E.S.A. de Cock

Verslag geschreven in het kader van de bachelorthesis van Klinische
Gezondheidspsychologie

Departement Psychologie en Gezondheid
Kinder- en Jeugdpsychologie
Universiteit van Tilburg

Augustus 2011

Samenvatting

Veel kinderen en volwassenen lijden aan een autisme spectrum stoornis (ASS). Er is steeds meer interesse in de invloed van oxytocine op het gedrag en de ontwikkeling van ASS. In dierenstudies al is aangetoond dat oxytocine van invloed is op het gedrag van dieren. In deze studie is door middel van literatuuronderzoek geprobeerd antwoord te geven op de vraag wat het verband is tussen oxytocine en het gedrag en de ontwikkeling van kinderen en volwassenen met ASS. Door middel van evaluatie van het oxytocine receptor gen (OXTR), oxytocine niveaus in het bloed, experimenteel onderzoek naar het verband tussen oxytocine en ASS, en betrokken hersengebieden bij oxytocine productie, is geprobeerd een antwoord te geven op deze vraag. Oxytocine lijkt van invloed te zijn op de ontwikkeling van ASS, wanneer toegediend heeft het een positief effect op het gedrag van mensen met ASS. Toekomstig onderzoek is nodig om een duidelijker beeld te krijgen van het verband tussen oxytocine en het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS.

Keywords: autisme; ASS; sociale gebreken; oxytocine; gedrag; OXTR.

Abstract

Many children and adults are suffering from an autism spectrum disorder (ASD). People are getting more and more interested in the influence of oxytocin on the behavior and development of ASD. Animal studies have already proven that oxytocin has an influence on the behavior of animals. In this literature study we looked into the association between oxytocin and the behavior and development of children and adults with ASD, by evaluating the oxytocin receptor gene (OXTR), oxytocin levels in blood, experimental research on the association between oxytocin and ASD, and brain areas involved in oxytocin production. Results show that oxytocin seems to influence the development of ASD, when administered it has a positive effect on the behavior of people with ASD. Future research is necessary to get a clearer picture of about the relation between oxytocin and the behavior of children and adults with ASD.

Keywords: autism; ASD; social deficits; oxytocin; behavior; OXTR.

Inleiding

Iedereen heeft in zijn directe of indirecte omgeving weleens te maken met een individu die lijdt aan een autisme spectrum stoornis (ASS). Het is niet helemaal duidelijk hoeveel mensen er ASS hebben, omdat de cijfers erg verschillen. Het ene onderzoek geeft aan dat de prevalentie van autisme ongeveer 4 tot 5 per 10.000 mensen wereldwijd is (Fombonne, 2002). Dit wordt echter tegengesproken door het Center for Disease Control and Prevention (CDC) in de Verenigde Staten, die stelt dat ongeveer 1 per 110 kinderen gediagnosticeerd is met ASS (Center for Disease Control and Prevention, 2010). Wel is duidelijk, dat het aantal mensen dat met ASS wordt gediagnosticeerd enorm is gestegen sinds de jaren '80 van de vorige eeuw. Dit komt deels door veranderingen in de diagnostische praktijk, zoals duidelijkere diagnostische criteria (Newschaffer et al., 2007). Onderzoek van Rutter (2005) geeft aan dat het aantal kinderen dat de diagnose ASS krijgt, de laatste decennia enorm is gegroeid. Dit komt volgens Rutter (2005) waarschijnlijk doordat er een groter bewustzijn is, de criteria voor een diagnose minder restrictief zijn, en andere factoren waarvan de oorzaak niet bekend is.

Autisme is één van de stoornissen die valt binnen de Autisme Spectrum Stoornissen (ASS). Naast autisme, vallen hier ook het syndroom van Asperger, PDD-NOS (Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified), het RETT syndroom, en desintegratiestoornis van de kinderleeftijd onder (American Psychiatric Association, 2000). Iemand met autisme heeft duidelijke beperkingen in de sociale interactie met anderen. Dit kan zich manifesteren als beperkingen in het maken van oogcontact, het interpreteren van gebaren, en het niet kunnen ontwikkelen van geschikte relaties met leeftijdsgenoten. Ook het niet, of erg laat, ontwikkelen van gesproken taal, niet flexibel zijn als het gaat over routines of rituelen, en het ontwikkelen van tics, zoals het klakken met de tong, kunnen voorkomen bij iemand met autisme. Hierbij moeten volgens de DSM-IV-TR de beperkingen al begonnen zijn voordat het kind 3 jaar oud is, en de beperkingen moeten vertraging of abnormaal functioneren betekenen in sociale interactie, taal gebruikt om sociaal te communiceren, of symbolisch spel (American Psychiatric Association, 2000).

Iemand met het syndroom van Asperger heeft moeite met verschillende aspecten van het sociaal communiceren, zoals sociale interactie, en beperkte en herhaaldelijke stereotype gedragspatronen en interesses. Het moet hierbij volgens de DSM-IV-TR gaan om significante beperkingen in sociaal-, beroeps- of andere belangrijke gebieden van functioneren. Mensen met het syndroom van Asperger hebben bijvoorbeeld vaak moeite met het maken van oogcontact, het herkennen van gezichtsexpressies, of met het ontwikkelen van relaties met leeftijdsgenoten. Verder laten ze weinig interesse zien in andere personen. Mensen met het syndroom van Asperger houden ook erg graag vast aan bepaalde rituelen of routines, waarvan ze moeilijk af kunnen wijken (American Psychiatric Association, 2000).

PDD-NOS is een restgroep die valt onder de ASS. Onder PDD-NOS vallen stoornissen die niet voldoen aan de criteria van de andere aandoeningen in de groep van pervasieve ontwikkelingsstoornissen. Doordat PDD-NOS een restgroep is, en de symptomen erg uiteenlopen, zijn er geen harde criteria om vast te stellen of een individu PDD-NOS heeft. Wel bestaan er duidelijke richtlijnen in de DSM-IV-TR om PDD-NOS vast te stellen (American Psychiatric Association, 2000). Deze zeggen dat PDD-NOS gediagnosticeerd moet worden, wanneer er ernstige en pervasieve gebreken zijn in de ontwikkeling van sociale interactie, of verbale en non-verbale communicatievaardigheden, of wanneer er stereotype gedrag, interesses, en activiteiten aanwezig zijn, maar de criteria niet passen bij een specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis, schizotypische persoonlijkheid stoornis, of ontwijkende persoonlijkheidsstoornis. (American Psychiatric Association, 2000).

Kinderen met het RETT syndroom ontwikkelen zich de eerste 5 maanden na de geboorte aanvankelijk normaal. De omtrek van hun schedel is bij de geboorte normaal, maar tussen de 5 en 48 maanden na de geboorte gaat de schedel langzamer groeien. Ook verliezen deze kinderen, wanneer ze tussen de 5 en 30 maanden oud zijn, hun verkregen doelgerichte hand vaardigheden en de sociale interactie met anderen. Hun coördinatie is verstoord, ze zijn ernstig beperkt in hun taalontwikkeling, en ze hebben ernstige psychomotorische vertraging (American Psychiatric Association, 2000).

Kinderen met een desintegratiestoornis van de kinderleeftijd ontwikkelen zich ogenschijnlijk normaal gedurende de eerste twee jaar na hun geboorte. Ze laten normale,

leeftijdsgebonden vaardigheden zien, evenals dat ze sociale relaties, spel, en aangepast gedrag ontwikkelen. Echter, voordat deze kinderen de leeftijd van 10 jaar bereiken, verliezen ze significant veel van hun eerder verkregen vaardigheden, zoals hun taal of sociale vaardigheden. Hun sociale interactie wordt beperkt, ze kunnen bijvoorbeeld geen relaties meer aanknopen met leeftijdsgenoten. Ze worden beperkt in hun communicatie, waarbij ze bijvoorbeeld geen gesprek kunnen aanknopen. Ook laten ze beperkt, herhaaldelijk, en stereotype patronen van gedrag, interesses, en activiteiten zien (American Psychiatric Association, 2000).

Over het algemeen wordt geaccepteerd dat genetische factoren een grote rol spelen in de ontwikkeling van ASS (Gurrieri & Neri, 2009). Hoewel dit geaccepteerd wordt, is de genetische basis van autisme zo complex dat het onduidelijk is of ASS verklaard kan worden door zeldzame mutaties met grote effecten, of door zeldzame interacties tussen meerdere genen (Abrahams & Geschwind, 2008). Uit onderzoek van Gurrieri en Neri (2009) kwam naar voren dat bij ongeveer 1% van de mensen met ASS een fenotype aanwezig is waarbij meerdere genen gemuteerd zijn. Deze gemuteerde genen veroorzaken bij deze mensen de ASS. Ook wordt gezegd dat omgevingsfactoren, zoals zware metalen of vaccinaties tijdens de kindertijd tot autisme kunnen leiden. Echter, hierover zijn nog vele controversies en het is nog nooit wetenschappelijk bewezen (Rutter, 2005). Wat wel duidelijk is, is dat bij autisme informatieverwerking processen in de hersenen worden beïnvloed doordat zenuwcellen en hun synapsen anders werken dan bij mensen zonder autisme, hoe dit precies gebeurt, wordt echter nog steeds niet goed begrepen (Levy, Mandell, & Schultz, 2009).

De meeste ouders komen er achter dat er iets met hun kind aan de hand is, gedurende de eerste twee levensjaren van het kind (Myers, Johnson, & Council on Children with Disabilities, 2007). De tekenen ontwikkelen zich geleidelijk, maar sommige kinderen met ASS ontwikkelen zich eerst normaal en gaan daarna achteruit (Stefanatos, 2008). Vroege gedrags- of cognitieve interventie, kan kinderen met ASS onder andere helpen om betere sociale en communicatie vaardigheden te verwerven. Er is geen behandeling die genezing kan betekenen voor iemand met ASS (Myers et al., 2007). Weinig kinderen met ASS kunnen wanneer ze volwassen zijn helemaal

onafhankelijk op zichzelf wonen. Toch zijn er gevallen waarbij het wel lukt om een onafhankelijke status te verkrijgen (Howlin, Goode, Hutton, & Rutter, 2004).

Jongens hebben 3 tot 4 keer vaker ASS dan meisjes. Hoewel alle kinderen met ASS grotendeels beperkt zijn in hun sociale relaties, varieert de mate van ernstigheid en de aard van sociale defecten per individu. De intellectuele capaciteit van kinderen met ASS varieert van ernstige mentale defecten tot een superieure intelligentie, hoewel de meeste kinderen met ASS lijden aan een vorm van mentale retardatie (Trottier, Srivastava, & Walker, 1999).

Er is steeds meer interesse in de rol van oxytocine bij de ontwikkeling van ASS. Oxytocine is een hormoon dat geproduceerd wordt door de hypothalamus. Het wordt afgegeven door de achterste hypofyse (Pickering, 1978). De interesse in de rol van oxytocine bij de ontwikkeling van ASS is zo groot, omdat oxytocine een rol speelt in onder andere sociaal geheugen en sociaal gedrag. In eerder dieronderzoek kwam naar voren dat oxytocine een erg belangrijke rol speelt in onder andere sociale processen, herkenning, en een band vormen met een ander (Insel, O'Brien, & Leckman, 1999). Ook is uit dierenstudies gebleken, dat oxytocine invloed heeft op het vormen van sociale banden bij zoogdieren (Carter, DeVries, & Getz, 1995). Daarnaast is uit dierenstudies ook gebleken dat het veranderen van oxytocine niveaus in het lichaam op jonge leeftijd, lang blijvende veranderingen in hersenontwikkeling en gedrag veroorzaken (Carter, 2003). Uit onderzoek bij zoogdieren is gebleken dat oxytocine een centrale rol heeft in algemene gedragsregulatie, in het bijzonder ten aanzien van positieve sociale interacties (Landgraf & Neumann, 2004).

Naast dierenstudies, zijn er ook onderzoeken gedaan naar de invloed van oxytocine op het gedrag van mensen. Al in de jaren '70 van de vorige eeuw kwam Newton (1973) met de hypothese dat oxytocine een algemeen hormoon is dat een wisselwerking geeft tussen inter-persoonlijke hechting en succes van het leven met je familie. Oxytocine is bekend om zijn effecten op het faciliteren van weeën gedurende bevallingen en het op gang brengen van borstvoeding. Hogere niveaus van oxytocine in het bloed hangen samen met een sterkere moeder-kind band bij mensen. Daarnaast hangen deze hogere niveaus van oxytocine in het bloed ook samen met een meer sociale en extraverte persoonlijkheid bij mannen en zwangere vrouwen (Modahl, Fein,

Waterhouse, & Newton, 1992). Ook is bekend, dat oxytocine betrokken is bij gedrag dat de samenhang van een groep vergroot, zoals knuffelen, en de band tussen een moeder en kind. Verder is er een verband gevonden tussen oxytocine en reactie op stress (McCartly & Altemus, 1997).

Doordat uit eerder onderzoek naar voren is gekomen, dat oxytocine van invloed is op het gedrag van mensen en zoogdieren, rijst nu de vraag wat het verband is tussen oxytocine en ASS. Dit is interessant om te onderzoeken, omdat men hierdoor een beter en completer beeld kan vormen over de precieze relatie tussen oxytocine en het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS, voor eventueel toekomstig onderzoek naar de rol die oxytocine speelt bij het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS, en om te bekijken of oxytocine een invloed heeft op de ontwikkeling van ASS, zoals uit het onderzoek van Wu et al. (2005) naar voren komt. Wanneer men een goed beeld heeft van de relatie tussen oxytocine en het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS kan men daar verder onderzoek naar doen, zodat mensen met ASS beter geholpen kunnen worden met hun communicatieve of sociale vaardigheid problemen.

In dit onderzoek zal, door gebruik te maken van literatuuronderzoek, worden ingegaan op wat het verband is tussen oxytocine en het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS. Ook zal gekeken worden wat voor invloed oxytocine heeft op de ontwikkeling van ASS. Door verbanden te zoeken tussen kinderen en volwassenen met ASS en oxytocine wordt geprobeerd antwoord te geven op de vraag: Wat is het verband tussen oxytocine en het gedrag en de ontwikkeling van kinderen en volwassenen met ASS?

Methode

Bij dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van eerder gepubliceerde literatuur, hierbij is een vergelijking gemaakt tussen verscheidene wetenschappelijke artikelen. De wetenschappelijke artikelen zijn op verschillende manieren verkregen in meerdere databases.

Eerst werd er gezocht in de bibliotheekbestanden van de Universiteit van Tilburg, hierbij is gebruik gemaakt van de optie ‘Gelijktijdig zoeken in meerdere bestanden.’ Naast deze database, is ook gezocht in andere databases, namelijk de artikelendatabases van PsycINFO (WebSpirs interface), Web of Science, Annual Reviews, ScienceDirect, en Google Scholar (zie tabel 1).

Bij het zoeken naar relevante wetenschappelijke artikelen in deze databases zijn Engelse zoektermen gebruikt, dit om zoveel mogelijk relevante zoekresultaten en internationale literatuurbronnen te verkrijgen. Zoektermen werden ook gecombineerd, zoals ‘autism’ AND ‘oxytocin’, om zo te zoeken naar specifieke literatuur die nodig is voor dit literatuuronderzoek. Opgemerkt moet worden dat bij meerdere databases dezelfde bruikbare artikelen werden gevonden.

Voor elk gevonden wetenschappelijk artikel is gekeken naar de geschiktheid ervan, hierbij werd gekeken naar de inhoud van het artikel, evenals de publicatiedatum en de relevantie die het had om gebruikt te worden in dit literatuuronderzoek. Ondanks dat er oudere literatuurbronnen zijn gebruikt, is er op gelet dat het merendeel niet ouder is dan 10 jaar. Dit om ervoor te zorgen dat de informatie die in de literatuurbronnen staat niet gedateerd is. Hierbij is bij het zoeken naar artikelen aangegeven dat een artikel niet ouder dan 10, of zelfs 5 jaar mag zijn.

Verder werd in de literatuurlijst van de gevonden wetenschappelijke artikelen gezocht naar andere bruikbare literatuurbronnen voor dit literatuuronderzoek. Alle wetenschappelijke artikelen zijn digitaal verkregen.

Zoektermen	Database UvT	Psyc INFO	Web of Science	Annual Reviews	Science Direct	Google Scholar
Autism	8947 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	64 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	11.847 <u>Resultaten</u> ----- 2 <u>Bruikbaar</u>	181 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	25.381 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	381.000 <u>Resultaten</u> ----- 2 <u>Bruikbaar</u>
Oxytocin	3752 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	46 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	5970 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	383 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	34.517 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	83.200 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>
Autism AND oxytocin	22 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	7 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	37 <u>Resultaten</u> ----- 3 <u>Bruikbaar</u>	101 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	934 <u>Resultaten</u> ----- 2 <u>Bruikbaar</u>	3830 <u>Resultaten</u> ----- 3 <u>Bruikbaar</u>
Autism AND development	561 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	45 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	329 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	176 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	19.728 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	282.000 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>
Autism AND adolescences	258 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	23 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	289 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	0 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	10.160 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	67.600 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>
Oxytocin AND effects	359 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	30 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	1034 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	381 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	30.534 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	87.300 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>
Oxytocin AND autism AND development	1 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	0 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	1 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	10 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>	799 <u>Resultaten</u> ----- 0 <u>Bruikbaar</u>	3300 <u>Resultaten</u> ----- 1 <u>Bruikbaar</u>

Tabel 1 Zoekresultaten uit de verschillende databases.

Resultaten

Het oxytocine receptor gen (OXTR) en de ontwikkeling van ASS

Er is veel onderzoek gedaan naar het oxytocine receptor gen (OXTR). Bij zoogdieren werd gevonden dat er hogere niveaus van het OXTR aanwezig zijn in de vroege ontwikkeling van het jong (Shapiro & Insel, 1989). OXTR is actief in hersenregionen die betrokken zijn bij sociaal gedrag, inclusief de amygdala en het laterale septum (Ferguson et al., 2000). Mensen met ASS laten vaak afwijkend sociaal gedrag zien (Grossman, Carter, & Volkmar 1997). De gebreken van sociaal gedrag bij mensen met ASS zijn goed gedocumenteerd. Mensen met ASS zijn onder andere minder sociaal georiënteerd en betrokken (Dawson et al., 2004). Omdat het OXTR betrokken is bij sociaal gedrag, en mensen met ASS afwijkingen laten zien in het sociale gedrag, is er veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen het OXTR en het ontwikkelen van ASS.

Bij een onderzoek uitgevoerd onder 195 Chinese deelnemers met ASS werd gekeken of bepaalde genen invloed hadden op de ontwikkeling van ASS (Wu et al., 2005). Hierbij werden trios onderzocht, bestaande uit één kind met ASS en zijn of haar biologische ouders. De genetische basis van deze trios werd onderzocht en hieruit bleek dat er een associatie is tussen het OXTR en ASS, waarbij wordt gesuggereerd dat genetische variabiliteit van OXTR een risicofactor vormt voor het ontwikkelen van ASS. Dit impliceert dat wanneer de twee allelen die in het OXTR gevonden zijn in dit onderzoek aanwezig zijn bij beide ouders, eventuele kinderen van deze ouders een grotere kans hebben om ASS te ontwikkelen dan kinderen van ouders waarbij deze variabiliteit niet aanwezig is in het OXTR (Wu et al., 2005).

Omdat bovenstaand onderzoek naar ASS en het OXTR alleen gedaan was onder Chinese deelnemers (Wu et al., 2005), wilden Jacob et al. (2007) onderzoeken of dezelfde resultaten konden worden gevonden voor blanke kinderen. In dit onderzoek werden 57 kinderen met ASS onderzocht. Het doel van dit onderzoek was het repliceren van de bevindingen uit het onderzoek van Wu et al. (2005) onder een blanke populatie. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat één van de twee allelen (3p25) significant geassocieerd was met het ontwikkelen van ASS, maar het andere allel niet (Jacob et al.,

2007). Dit impliceert dat het OXTR invloed heeft op het ontwikkelen van ASS bij de blanke populatie, maar dat niet beide allelen gevonden in het onderzoek naar Chinese deelnemers (Wu et al., 2005) hier invloed op hadden. Wanneer er gekeken werd naar het blanke kind met ASS, was er een significante kans dat bij allebei zijn of haar ouders de ene allel in hun OXTR aanwezig was (Jacob et al., 2007).

In een onderzoek van Ylisaukko-oja et al. (2006) werd de genetische data van 314 families uit een database in Finland onderzocht waarin ASS voor komt. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat er verschillende allelen van invloed zijn op het ontwikkelen van ASS, en dat het allel dat de meeste invloed had op het ontwikkelen van ASS 3p24-26 was, een allel aanwezig in het OXTR. Dit wil zeggen dat het OXTR waarschijnlijk van invloed is op het ontwikkelen van ASS. Ylisaukko-oja et al. (2006) voegen hier aan toe dat het OXTR een potentieel en functioneel kandidaat gen is voor ASS. Dit betekent dat het OXTR, wellicht na toekomstig onderzoek, kan worden aangewezen als veroorzaker van het ontwikkelen van ASS.

In een ander onderzoek werden vergelijkbare resultaten gevonden (Lauritsen et al., 2006). Hier werden 12 kinderen met ASS en een controlegroep van 44 deelnemers uit de Faeröer Eilanden onderzocht. De reden dat de groepen uit de Faeröer Eilanden kwamen, was dat deze eilandengroep relatief geïsoleerd en men wilde weten of dit van invloed was op de genetische opmaak van de inwoners van deze eilandengroep. Er werd gekeken of veranderingen in het OXTR van invloed is op het ontwikkelen van ASS. Zoals eerder gevonden was het allel 3p25, gelokaliseerd in het OXTR, significant geassocieerd met het ontwikkelen van ASS (Lauritsen et al., 2006). Deze bevindingen impliceren dat veranderingen in het OXTR van invloed kunnen zijn op het ontwikkelen van ASS.

Gregory et al. (2009) vonden in hun onderzoek ook bewijs dat OXTR van invloed is op de ontwikkeling van ASS. In dit onderzoek werd het DNA van 119 mensen met ASS onderzocht. Van deze 119 deelnemers waren er 111 die minstens één genetische fout hadden in hun DNA (Gregory et al., 2009), 52 van deze fouten waren gelegen in het OXTR. Dit impliceert dat het DNA van mensen met ASS niet hetzelfde is als het DNA van mensen zonder ASS, en dat er wellicht een genetische oorzaak is voor de ontwikkeling van ASS. Uit onderzoek van het DNA van de deelnemers, bleek dat zij

lagere niveaus van het OXTR in hun bloed hadden dan mensen zonder ASS gemiddeld hebben. De regulatie van het OXTR was duidelijk lager bij de groep met ASS in vergelijking met de gemiddelde populatie zonder ASS. Deze bevindingen geven bewijs dat het OXTR van invloed is op de ontwikkeling van ASS, en dat de regulatie van OXTR een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van deze stoornis (Gregory et al., 2009).

Later onderzoek spreekt bovenstaand onderzoek tegen (Tansey et al., 2010). In dit onderzoek werd het DNA van 436 deelnemers met ASS uit drie steekproeven uit Ierland, Portugal en het Verenigd Koninkrijk onderzocht. Van deze deelnemers werd het DNA onderzocht, om een algemene factor te vinden die ASS zou kunnen ontwikkelen. In het bijzonder werd het OXTR onderzocht, omdat dit gen in eerder onderzoek gevonden was als eventuele veroorzaker van het ontwikkelen van ASS. Er werden geen correlaties gevonden tussen bepaalde genen en ASS, ook niet bij de OXTR. Resultaten uit dit onderzoek ondersteunen de rol van een genetische variatie in de OXTR bij de ontwikkeling van ASS bij blanke mensen niet. Dit suggereert dat OXTR geen rol speelt bij het ontwikkelen van ASS bij mensen met een blanke huidskleur.

Er kan geconcludeerd worden dat er aanwijzingen zijn voor de rol van het OXTR bij de ontwikkeling van ASS, maar dat er ook onderzoek is die deze rol tegenspreekt.

Niveaus van oxytocine in bloed bij mensen met ASS

Een andere manier om te onderzoeken wat het verband is tussen oxytocine en het gedrag van kinderen en volwassenen met ASS is om de niveaus van oxytocine in het bloed van deze mensen te meten.

In een onderzoek van Modahl et al. (1998) werden 29 jongens met ASS en 30 jongens zonder ASS in de leeftijd van 6 tot 11 jaar vergeleken met elkaar met betrekking tot de niveaus van oxytocine die zij in hun bloed hadden. De groep van jongens met ASS had significant lagere niveaus van oxytocine in hun bloed vergeleken met de jongens zonder ASS. Het niveau van oxytocine in het bloed had een positieve correlatie met leeftijd voor de jongens zonder ASS, terwijl dit niet gold voor de jongens met ASS. Dit betekent dat jongens zonder ASS steeds hogere niveaus van oxytocine in hun bloed hadden naarmate ze ouder waren, bij jongens met ASS was dit niet het geval. De 10

jongens met ASS die medicatie gebruikten in verband met hun ASS hadden iets lagere oxytocine niveaus in hun bloed vergeleken met de jongens die geen medicatie gebruikten, maar dit resultaat was niet significant. Bij jongens zonder ASS correspondeerden hogere oxytocine niveaus met meer interactieve- en sociale vaardigheden. Echter, bij jongens met ASS correspondeerden hogere oxytocine niveaus met gebreken bij deze vaardigheden. Hoe hoger de niveaus van oxytocine waren, hoe slechter de sociale vaardigheden, persoonlijke zorg, en communicatieve vaardigheden waren bij de groep jongens met ASS. Bij hogere niveaus van oxytocine werd er een mindere mate van socialisatie gevonden bij de groep jongens met ASS. Trends in dezelfde richting werden gevonden voor lachen, een glimlach om iemand te loven, het verkiezen van sommige vrienden boven anderen, het verkiezen van vrienden van dezelfde sekse, het anderen aanspreken bij naam, en het excuses maken voor fouten. Modahl et al. (1998) geven hier in hun onderzoek geen verklaring voor. De distributie van oxytocine in het bloed was grotendeels hetzelfde bij jongens met en zonder ASS. Dus het is mogelijk om ASS te hebben en grotendeels normale oxytocine niveaus te hebben, en het is mogelijk om geen ASS te hebben en erg lage niveaus van oxytocine te hebben (Modahl et al., 1998). Dit impliceert dat er een grote variatie is in de oxytocine niveaus bij jongens met en zonder ASS.

Bij een ander onderzoek (Green et al., 2001) werd data gebruikt, verkregen uit het onderzoek van Modahl et al. (1998). Hierin deden 28 jongens met ASS en 30 jongens zonder ASS in de leeftijd van 6 tot 11 jaar mee. De distributie van oxytocine in het bloedplasma waren hetzelfde voor beide groepen, hoewel er een grotere proportie van niet identificeerbare niveaus van oxytocine aanwezig was in de groep jongens met ASS. De plasma niveaus van oxytocine in het bloed waren lager bij de groep jongens met ASS. Deze bevindingen suggereren dat er verschillen zijn in de verwerking van oxytocine door de hersenen bij kinderen met ASS (Green et al., 2001).

In een onderzoek van Jansen et al. (2006) werden 10 volwassenen met ASS vergeleken met 14 gezonde volwassenen die dienden als controlegroep. De deelnemers werden onderworpen aan een psychosociale stress test, waarbij men voor een publiek moest spreken terwijl dit werd opgenomen met een camera. Bij de deelnemers werd ook bloed afgenomen. Het bloedplasma werd van het bloed gescheiden om zo onder andere

oxytocine te kunnen analyseren. Opvallend was dat de niveaus van oxytocine in het bloed significant verhoogd waren bij de groep volwassenen met ASS, vergeleken met de controlegroep. Dit sprak de hypothese, dat er een hyper reactie bij de groep volwassenen met ASS zou plaatsvinden omdat er verlaagde oxytocine reacties zouden ontstaan, tegen. Dit zou kunnen komen door het feit dat de effecten van oxytocine als reactie op psychologische stressoren vooral gezien worden op het niveau van de hypothalamus en de poortader (Romero & Sapolsky, 1996), en niet op het niveau van bloed in de ledematen. Uit laatst genoemd bloed werd het plasma gehaald dat hier onderzocht werd (Jansen et al., 2006).

Bovenstaande onderzoeken beschreven dat oxytocine niveaus verschillen tussen kinderen met ASS en kinderen zonder ASS. Er werd gevonden dat er lagere niveaus van oxytocine in het bloed zat bij jongens met ASS, vergeleken met de groep jongens zonder ASS. Onderzoek van Jansen et al. (2006) gaf echter aan dat het oxytocine niveau in het bloed van volwassenen met ASS significant hoger was vergeleken met de controlegroep. Opvallend was dat naarmate jongens met een ASS hogere niveaus van oxytocine in hun bloed hadden, hun sociale en interactieve vaardigheden juist slechter werden, hier werd geen verklaring voor gegeven (Modahl et al., 1998).

Experimenteel onderzoek naar het verband tussen oxytocine en ASS.

Een volgende manier om te bekijken wat voor effect oxytocine heeft op het gedrag van mensen met ASS, is door het toe te dienen. Dit kan gebeuren door middel van een infuus, of via bijvoorbeeld een neusspray. Dit is interessant, omdat men dan precies kan onderzoeken wat voor effect oxytocine eventueel heeft op het gedrag van mensen met ASS. Ook kan men de dosis controleren en eventueel aanpassen wanneer er geen effecten gevonden worden. Men heeft dus de controle over de hoeveelheid oxytocine die toegediend wordt.

In een onderzoek werd gevonden dat oxytocine invloed heeft op het gedrag van volwassenen met ASS (Hollander et al., 2003). Aan dit onderzoek deden 15 volwassenen met ASS mee. Zij kregen op verschillende tijdstippen oxytocine en een placebo toegediend gedurende 2 tot 3 weken. Elke persoon fungeerde als zijn eigen controle, en

kreeg dus zowel de oxytocine als het placebo toegediend. De mate van herhaaldelijk autistisch gedrag werd geëvalueerd door zes soorten gedrag te observeren, zoals de wil om te weten, en herhalen. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat er geen verschil was in de mate van herhaaldelijk gedrag op de dag dat de personen oxytocine of het placebo toegediend had gekregen, maar wel in de dagen daarna. Dit impliceert dat wanneer oxytocine toegediend is in het lichaam, het nog een tijd duurt voordat het ook daadwerkelijk invloed heeft op het gedrag. Bij personen die reageerden op de oxytocine nam het herhaaldelijke gedrag de dagen na de toediening af van drie of vier types tot geen of één. Dus, niet alleen de mate verminderde, maar ook het aantal types herhaaldelijk gedrag verminderde significant na de toediening van oxytocine. Dit betekent dat de oxytocine invloed had op het gedrag van volwassenen met ASS (Hollander et al., 2003).

Hollander et al. (2007) dienden bij 15 volwassenen gediagnosticeerd met ASS oxytocine of een placebo toe. Tussen de toediening van de volgende dosis van de oxytocine of het placebo, zat een minimum van 1 week tijd. Elke deelnemer kreeg zowel de oxytocine als het placebo toegediend op verschillende dagen, en diende daardoor ook als zijn of haar eigen controle. Voor het toedienen van de oxytocine of de placebo werd gemeten hoe het ging met het begrijpen van taal en affectieve taal bij de deelnemers. Dit werd ook nog 5 keer gedaan gedurende dat de stof toegediend werd in het lichaam van de subjecten. Aan de deelnemers werd gevraagd om naar een bandje te luisteren, met daarop iemand die 4 zinnen van neutrale context uitsprak. De zinnen werden met verschillende intonaties uitgesproken, namelijk blij, onverschillig, boos, en verdrietig. De deelnemers werd gevraagd om de stemming van de spreker op het bandje aan te geven. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat het toedienen van oxytocine het verwerken van sociale informatie bij volwassenen met ASS vergemakkelijkt. Dit impliceert dat oxytocine van positieve invloed is op het verwerken van sociale informatie bij volwassenen met ASS. Daarnaast bleek uit dezelfde studie dat deelnemers die eerst de oxytocine toegediend kregen, affectieve spraak beter begrepen dan de deelnemers die eerst het placebo toegediend kregen. Dit is opvallend en suggereert dat de effecten van oxytocine vrij lang blijven werken, omdat de deelnemers die eerst de oxytocine toegediend kregen, en daarna het placebo, bij beide metingen lieten zien dat zij de affectieve spraak beter begrepen dan de deelnemers die eerst het placebo toegediend kregen en daarna de oxytocine.

Eenzelfde soort onderzoek werd uitgevoerd onder adolescenten met ASS (Guastella et al., 2010). Aan dit onderzoek deden 16 mannelijke adolescenten met ASS mee. Deelnemers kregen één dosis van oxytocine en één dosis van een placebo via een neusspray, met één week tussen de twee dosissen in. Vijfenvertig minuten nadat de deelnemers een dosis oxytocine of placebo toegediend had gekregen, moesten ze een test doen waarbij men de emoties van iemands ogen en subtiele gezichtsexpressie af moest lezen. Dit om de emotionele herkenning van de deelnemers te testen. De resultaten waren gemiddeld beter wanneer de deelnemer oxytocine toegediend had gekregen, in vergelijking met de resultaten wanneer de deelnemer het placebo toegediend had gekregen. Dit impliceert dat de oxytocine een positief effect had op de emotionele herkenning bij de adolescenten met ASS in dit onderzoek. De test werd ook opgedeeld in makkelijke en moeilijke items. De effecten die de deelnemers lieten zien onder invloed van de oxytocine waren significant beter voor de makkelijke items in vergelijking met de moeilijke items, deelnemers scoorden onder invloed van oxytocine op de makkelijker items nog beter dan wanneer men het placebo toegediend had gekregen. Dit gold echter niet voor de moeilijke items, deze werden door alle deelnemers even goed gemaakt. Deelnemers onder de leeftijd van 16 jaar hadden een lagere dosis oxytocine toegediend gekregen dan deelnemers ouder dan 16 jaar. Bij deze jongere groep werden dezelfde resultaten gevonden, namelijk dat oxytocine een heilzaam effect had op de emotionele herkenning van de deelnemers. Als één van de bijeffecten van oxytocine gaven 4 van de deelnemers aan zich moe en ontspannen te voelen. Dit impliceert dat oxytocine ook effect had op hun fysieke en mentale toestand, en dat ze hierdoor wellicht beter konden presteren op de emotionele herkenning test. Bovenstaande resultaten laten zien dat oxytocine neusspray de emotionele herkenning verbeterd voor jonge mensen met ASS (Guastella et al., 2010).

Andari et al. (2010) deden onderzoek naar een sociaal interactie spel, het nemen van beslissingen en oogbewegingen gedurende een gezichtsperceptie taak bij mensen met ASS. Aan dit onderzoek namen 13 mensen met ASS deel. Deze deelnemers kregen via neusspray een placebo of oxytocine toegediend en hun gedrag werd vergeleken met het gedrag van een controlegroep van deelnemers zonder ASS. Bij de sociale interactie taak moest de deelnemer een balspel spelen via een computernetwerk tegen 3 fictieve

partners, namelijk een goede partner die de bal vaak teruggooide naar de deelnemer, een slechte partner die de deelnemer buitensloot door de bal niet naar de deelnemer te gooien, en een neutrale partner die de bal even vaak naar elke partner gooide. Wanneer men een placebo toegediend had gekregen, lieten de deelnemers niet zien dat ze een verschil maakten tussen de samenwerkende gedragsprofielen van de fictieve partners. Wanneer deelnemers de oxytocine toegediend hadden gekregen, gooide men de bal vaker naar de goede fictieve partner dan naar de slechte fictieve partner. Bij deelnemers die het placebo toegediend hadden gekregen, verschilde hun gevoelens van vertrouwen tegenover de drie fictieve partners nadat de taak was afgerond, niet. Wanneer deelnemers oxytocine toegediend hadden gekregen, gaf men aan de goede fictieve partner meer te vertrouwen en een voorkeur voor deze partner te hebben. Dit impliceert dat de toegediende oxytocine effect had op de gevoelens en gedachten van de deelnemers, omdat er een verschil te zien was in de emotionele reactie op de persoonlijkheid van de fictieve partners tussen de deelnemers die het placebo toegediend hadden gekregen en de deelnemers die de oxytocine toegediend hadden gekregen. Om de effecten van oxytocine op de deelnemers nog beter te observeren, onderzocht men ook hoe deelnemers keken naar een sociale stimulus. Deelnemers keken naar foto's van gezichten op een computerscherm terwijl hun oogbewegingen opgenomen werden en moesten aangeven wat de sekse van de persoon op de foto was en in welke richting deze persoon keek. Deelnemers die het placebo toegediend hadden gekregen besteedden significant minder tijd met het kijken naar de gezichten vergeleken met de deelnemers zonder ASS, deze deelnemers vermeden ook specifiek de ogen van de personen op de foto's. Deelnemers die de oxytocine toegediend hadden gekregen, keken langer naar de ogen van de personen op de foto's en de abnormaal hoge frequentie van saccades (snelle bewegingen van de ogen met als doel een nieuw fixatiepunt te vinden) die deelnemers die het placebo toegediend hadden gekregen lieten zien, verminderde (Andari et al., 2010).

Uit bovenstaande onderzoeken kan opgemaakt worden dat het toedienen van oxytocine een positieve invloed heeft op het gedrag van adolescenten en volwassenen met ASS.

Betrokken hersengebieden bij oxytocine productie

Recentelijk is er onderzoek gedaan naar de hersenactiviteit van adolescenten met ASS tijdens een studie naar de reactie op sociale afwijzing van leeftijdsgenoten (Masten et al., 2011). Aan dit onderzoek deden 19 adolescenten met ASS en een controlegroep van 17 zich normaal ontwikkelende adolescenten mee. Alle deelnemers moesten het spel Cyberball spelen en ondergingen gedurende dit spel een fMRI scan om hun hersenactiviteiten te meten. Aan dit spel deden twee fictieve mensen en de deelnemer uit het onderzoek zelf mee. De deelnemer werd tijdens het spel verschillende keren buitengesloten door de fictieve mensen. Na het spel, moesten de deelnemers aangeven hoeveel stress ze voelden tijdens het spel, omdat ze werden buiten gesloten. Beide groepen rapporteerden evenveel stress te hebben ervaren. Interessant is echter dat, vergeleken met de controlegroep, de groep adolescenten met ASS tijdens het spel minder hersenactiviteit lieten zien in de hersenregionen die gekoppeld zijn aan stress reacties op buitensluiting door leeftijdsgenoten, zoals de prefrontale cortex. Dit suggereert dat adolescenten met ASS sociale gebeurtenissen wellicht anders verwerken op neurale niveau, maar dat ze net zoveel bewustzijn hebben wanneer ze buitengesloten worden door anderen als adolescenten zonder ASS. Er werden ook verschillen gevonden tussen de groep adolescenten met ASS en de controlegroep met betrekking tot de limbische gedeeltes in de hersenen die betrokken zijn bij de oxytocine productie, inclusief de amygdala. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het gegeven dat neurale activiteit die invloed heeft op de oxytocine productie wellicht gerelateerd is aan de verschillende manieren van het verwerken van sociale processen geobserveerd bij adolescenten met ASS en de controlegroep (Masten et al., 2011). Dit wil zeggen dat, omdat adolescenten met ASS sociale gebeurtenissen wellicht op een andere manier verwerken dan adolescenten zonder ASS, de oxytocine productie en afgifte bij adolescenten met ASS op een andere manier tot stand komt dan bij adolescenten zonder ASS.

Het feit dat bij het onderzoek van Masten et al. (2011) werd gevonden dat de groep met ASS, in vergelijking met de controlegroep, tijdens het spel een lagere hersenactiviteit lieten zien in de hersenregionen gekoppeld aan stress, maar dat beide groepen aangaven wel evenveel stress te ervaren, is interessant te noemen. Wellicht dat

de oxytocine productie bij adolescenten met ASS op een andere manier werkt dan bij adolescenten zonder ASS.

Discussie

In dit onderzoek is geprobeerd door middel van literatuuronderzoek een antwoord te geven op de onderzoeksvraag: Wat is het verband tussen oxytocine en het gedrag en de ontwikkeling van kinderen en volwassenen met ASS? Het OXTR bleek invloed te hebben op het ontwikkelen van ASS. Ander onderzoek vond dat het OXTR geen invloed uitoefent op de ontwikkeling van ASS. Deze resultaten spreken elkaar tegen, maar er lijkt meer bewijs te zijn voor de stelling dat het OXTR van invloed is op de ontwikkeling van ASS. Een verklaring voor de tegengestelde resultaten is dat de deelnemers uit het onderzoek van Tanseya et al. (2010) een andere genetische opmaak hadden dan de deelnemers uit de andere onderzoeken en dat daardoor het OXTR bij deze deelnemers geen invloed had op de ontwikkeling van ASS. Dit is echter nog niet helemaal duidelijk, en toekomstig onderzoek is nodig om hier een duidelijker beeld over te geven. Dit is erg belangrijk, omdat wanneer duidelijk is hoe variaties in het OXTR bijdragen aan de ontwikkeling van ASS, men verder kan onderzoeken hoe deze variaties eventueel voorkomen kunnen worden. Wanneer dat mogelijk zou zijn, zouden er wellicht een stuk minder kinderen geboren worden met ASS.

Lagere niveaus van oxytocine in het bloed werden gevonden bij jongens met ASS vergeleken met jongens zonder ASS (Modahl et al., 1998; Green et al., 2001). Hogere niveaus van oxytocine correleerde bij jongens met ASS met gebreken bij interactieve- en sociale vaardigheden en een mindere mate van socialisatie (Modahl et al., 1998). Bij jongens met ASS was er een grotere proportie niet identificeerbare niveaus van oxytocine in het bloed aanwezig, terwijl de distributie van oxytocine hetzelfde was voor jongens met en zonder ASS (Green et al., 2001). Dit impliceert dat er verschillen zijn in de verwerking van oxytocine door de hersenen van jongens met ASS. Niveaus van oxytocine in het bloed bleken significant hoger bij de volwassenen met ASS vergeleken met een controlegroep tijdens een psychosociale stresstest (Jansen et al., 2006). De resultaten van Modahl et al. (1998) en Green et al. (2001) spreken die van Jansen et al. (2006) dus tegen, dit komt wellicht doordat in de eerste twee onderzoeken jongens werden onderzocht, en in het laatste onderzoek volwassenen, en dat kinderen en volwassenen met ASS wellicht verschillen wat betreft oxytocine niveaus in hun bloed.

Een andere oorzaak hiervan kan zijn dat effecten van oxytocine op reacties zoals psychosociale stress vooral gezien worden op het niveau van bloed in de hypothalamus en de poortader (Romero & Sapolsky, 1996), en dat het bloed dat in dit onderzoek onderzocht is, op het niveau van de ledematen werd afgenomen (Jansen et al., 2006). Hierdoor kan er een vertekend beeld ontstaan van de effecten van oxytocine in het bloed. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om te bekijken wat de relatie nu precies is tussen niveaus van oxytocine in het bloed en ASS.

Wanneer volwassenen met ASS oxytocine toegediend hadden gekregen, lieten zij een significante vermindering zien van herhaaldelijk gedrag (Hollander et al., 2003), werd het verwerken van sociale informatie gemakkelijker (Hollander et al., 2007), werd hun emotionele herkenning beter (Guastella et al., 2010), en had men meer vertrouwen in de goede partner dan in de slechte partner (Andari et al., 2010). Er kan geconcludeerd worden dat het toedienen van oxytocine bij volwassenen met ASS een positieve invloed heeft op het gedrag van deze mensen. Dit is deels te verklaren doordat in dierenstudies al gevonden werd dat oxytocine van invloed is op sociaal gedrag. Kendrick et al. (1997) vonden dat oxytocine bij schapen de ouderdieren helpt bij het herkennen van hun nakomelingen. Ook helpt oxytocine bij het vormen van een band tussen ouderdier en jong. Dit gebeurt door het remmen van de vijandige reactie van de ooi op de geur van het vruchtwater en het remmen van de agressieve reactie op het lam. Dit is van kritieke waarde voor de inductie en de overlevingskans van de band tussen moeder en jong (Kendrick et al., 1997). Uit dit onderzoek komt naar voren dat oxytocine erg belangrijk is voor de sociale band tussen moederdier en jong. Oxytocine beïnvloedt dus het sociale gedrag van schapen. Zo zou het toedienen van oxytocine het gedrag van mensen met ASS ook kunnen beïnvloeden, verder onderzoek hiernaar is echter nog nodig.

Adolescenten met en zonder ASS ervaren evenveel stress wanneer men buitengesloten wordt, alleen laten adolescenten met ASS significant minder hersenactiviteit zien in de hersengebieden gekoppeld aan stress reacties (Masten et al., 2011). Waarschijnlijk verwerken adolescenten met ASS stress op een andere manier dan adolescenten zonder ASS.

Sterke punten en beperkingen

Een sterk punt van verschillende onderzoeken, zoals die van Gregory et al. (2009) is dat er een grote groep deelnemers onderzocht werd. Hierdoor kunnen de resultaten van deze onderzoeken gemakkelijker worden gegeneraliseerd. Een ander sterk punt uit alle studies, is dat bij alle onderzoeken goed uitgelegd werd wat er precies is gedaan om tot de resultaten te komen. Hierdoor is het duidelijk wat er precies is gedaan zijn de onderzoeken goed repliceerbaar voor toekomstig onderzoek. Ook het feit dat in verschillende onderzoeken controlegroepen zijn onderzocht is een sterk punt. Hierdoor konden de resultaten van de groep met ASS en de controlegroep goed met elkaar vergeleken worden.

Een beperking van de onderzoeken gebruikt in dit literatuuronderzoek is dat er weinig meisjes en vrouwen met ASS werden onderzocht. Hierdoor ontstaat er een incompleet beeld van oxytocine niveaus in het bloed van mensen met ASS, omdat maar een deel van deze populatie is onderzocht. In een onderzoek van Yeargin-Allsopp et al. (2003) werd gevonden dat het man vrouw ratio van ASS 4:1 is, er zijn dus vier keer zoveel mannen als vrouwen die ASS hebben. Voor toekomstig onderzoek is het interessant om te bekijken of vrouwelijke deelnemers dezelfde gedragingen laten zien wanneer ze bijvoorbeeld oxytocine krijgen toegediend, of dat ze juist heel anders reageren dan mannelijke deelnemers. Uit dierenstudies kwam al naar voren dat oxytocine van groot belang is bij de normale sociale herkenning bij zowel vrouwelijke als mannelijke ratten en muizen. Oxytocine had bij mannelijke ratten een dempend effect op sociale herkenning wanneer het in hoge dosissen werd toegediend (Popik & Vetulani, 1991). Latere studies met meer fysiologische niveaus van oxytocine vonden dat het toedienen van oxytocine in lagere dosissen de sociale herkenning bij mannelijke ratten juist vergemakkelijkt, en dus helpt bij sociale herkenning (Popik, Vetulani, & van Ree, 1992). Deze bevindingen suggereren dat de effecten van oxytocine op sociale herkenning een bepaalde curve volgen, waarbij een lichtere dosis helpt, en een hogere dosis juist niet helpt (Bielsky & Young, 2004). Uit onderzoek van Engelmann, Ebner, Wotjak, en Landgraf (1998) kwam naar voren dat het toedienen van oxytocine bij vrouwelijke ratten niet hielp bij de sociale herinnering, maar wel interfereerde met de mogelijkheid van het

dier om normaal sociaal geheugen te vestigen. Het feit dat het toedienen van oxytocine wel helpt bij sociale herkenning bij mannelijke en niet bij vrouwelijke ratten, en dat oxytocine wel interfereert bij vrouwelijke en niet bij mannelijke ratten, suggereert de mogelijkheid van seksuele dimorfie, of tweevormigheid, met betrekking tot de rol van oxytocine bij sociale herkenning in ratten (Bielsky & Young, 2004). Omdat deze resultaten bij dierenstudies werden gevonden, zou het ook interessant zijn om te onderzoeken of dit ook zo gevonden kan worden bij mensen met ASS. Wanneer dit in de toekomst gedaan zou worden, kunnen mannen met ASS en vrouwen met ASS met elkaar vergeleken worden, en kunnen eventuele verschillen in gedragingen, oxytocine niveaus, of reacties op het toedienen van oxytocine zichtbaar worden. Wanneer men hier meer kennis van heeft, kunnen eventueel medicatie met oxytocine als bestandsdeel ontwikkeld worden speciaal voor mannen met ASS en andere medicatie voor vrouwen met ASS. Zo kan goed ingespeeld worden op de eventuele verschillen tussen mannen en vrouwen met ASS.

Een andere beperking is dat er in verschillende onderzoeken, waaronder die van Lauritsen et al. (2006) gebruik is gemaakt van een kleine groep deelnemers. Dit kan invloed hebben gehad op de resultaten. Wanneer in toekomstig onderzoek een grotere steekproef gebruikt wordt, worden de resultaten betrouwbaarder, en kunnen ze beter gegeneraliseerd kunnen worden.

Toekomstig onderzoek

De resultaten van Hollander et al. (2003) suggereren dat oxytocine een rol speelt in de ernstigheid en frequentie van veel voorkomende compulsieve en herhaaldelijke gedragingen vaak gezien bij mensen met ASS. Dit geeft steun aan de theorie dat oxytocine disfunctie een rol speelt in de ontwikkeling van ASS. Er is bekend dat het toedienen van oxytocine bij muizen stereotype gedrag kan verminderen maar ook kan verhogen (Drago, Pedersen, & Prange, 1986; Insel & Winslow, 1991; Nelson & Alberts 1997). Hierbij komt de vraag naar boven waarom bij mensen met ASS herhaaldelijk gedrag alleen maar afneemt, en niet juist toeneemt wanneer zij oxytocine krijgen toegediend. Bij onderzoek naar Obsessive Compulsive Disorder (OCD) werd gevonden

dat hogere oxytocine niveaus samenhangen met een hogere frequentie van herhaaldelijk gedrag (Bartz & Hollander, 2008). Dit is in contrast met onderzoeken naar mensen met ASS die het tegenovergestelde suggereren. Bartz et al. (2008) suggereren dat een verhoogde gevoeligheid of teveel oxytocine samenhangt met OCD, en dat te weinig oxytocine samenhangt met ASS, en dat dit bij beide stoornissen kan leiden tot herhaaldelijk gedrag. Een verklaring hiervoor is, dat bij mensen met ASS of OCD er een defect is in de oxytocine productie, afgave, en opname. Op welke manier dit gebeurt, is niet duidelijk. Dit is interessant voor toekomstig onderzoek, omdat er zo wellicht nog meer kennis kan komen over de ontwikkeling van ASS.

Een mogelijkheid voor toekomstig onderzoek is eenzelfde onderzoek als dat van Modahl et al. (1998) te repliceren, en om er meerdere meetmomenten in op te nemen. Zo kan gekeken worden wanneer er hogere niveaus van oxytocine in het bloed aanwezig is bij mensen met ASS. Uit onderzoek van Amico, Tenicela, Johnston, en Robinson (1983) kwam naar voren dat om 12 uur in de middag er een piektijd was van de oxytocine aanwezig in het hersenvocht. Om 6 uur in de morgen, 6 uur in de middag, en 12 uur in de nacht werden significant lagere niveaus van oxytocine gevonden. Dit onderzoek werd echter uitgevoerd bij gezonde mensen. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of deze resultaten ook gevonden worden bij mensen met ASS, of dat deze mensen juist hele andere resultaten laten zien. Wanneer dit laatste het geval zou zijn, moet verder onderzoek uitwijzen waarom dit zo is. Dit zou dan bijvoorbeeld gedaan kunnen worden door de deelnemers voor de verschillende meetmomenten een vragenlijst in te laten vullen over hun psychische en fysieke gesteldheid. Zo kunnen wellicht associaties gelegd worden tussen iemands gesteldheid en de oxytocine niveaus van die persoon op een bepaald moment van de dag.

Zoals eerder aangegeven, is in het verleden door middel van dierenstudies al veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen oxytocine en het gedrag van dieren. Zo werd gevonden dat wanneer muizen totaal geen oxytocine meer hadden zitten in hun lichaam, ze ook geen sociale herkenning meer lieten zien. Mannelijke muizen zonder oxytocine in het lichaam, gebruikten hun reukorganen niet om de geur van een vrouwelijke muis op te sporen. Dit suggereert dat oxytocine een belangrijke taak heeft bij het verwerken van specifieke sociale aanwijzingen (Ferguson et al., 2000; Nishimori et al., 1996). Het

gebrek aan sociale herkenning kon teruggedraaid worden, door oxytocine toe te dienen bij deze muizen (Ferguson, Aldag, Insel, & Young, 2001). Dit is interessant voor toekomstig onderzoek naar de relatie tussen oxytocine en het gedrag van mensen met ASS, omdat er gevonden werd dat oxytocine een belangrijke taak heeft bij het verwerken van sociale aanwijzingen, iets waar mensen met ASS moeite mee hebben. Uit onderzoek van VanMeter (1996) kwam namelijk naar voren dat kinderen met ASS verschillende gebreken vertonen in sociaal gedrag dat met gehechtheid te maken heeft, zoals imitatie, of spelen met leeftijdsgenoten. Sociale aanwijzingen, zoals het herkennen van emoties van anderen, zijn dus moeilijk te herkennen voor kinderen met een ASS.

Ook is het interessant om in de toekomst meer onderzoek te gaan doen naar kinderen met ASS. Onderzoek heeft zich tot nu toe vooral toegespitst op volwassenen met ASS. Het is wetenswaardig om te bekijken of de resultaten uit die onderzoeken, ook gelden wanneer kinderen met ASS onderzocht worden.

Het toedienen van oxytocine verbetert bij gezonde mensen de herinnering van gezichten (Rimmele, Hediger, Heinrichs, & Klaver, 2009). Dit impliceert dat oxytocine een belangrijke invloed heeft op sociaal geheugen bij gezonde mensen. Het zou interessant zijn om dit verder te onderzoeken, maar nu ook bij mensen met ASS. Wanneer dit voor mensen met ASS ook zou gelden, zou dit betekenen dat deze mensen sociale stimuli, en dus ook gezichten, beter kunnen herkennen wanneer ze oxytocine toegediend krijgen. Hierdoor kunnen ze wellicht op sociaal gebied beter leren functioneren.

Samenvattend kan gesteld worden dat oxytocine een invloed lijkt te hebben op het gedrag van mensen met ASS en de ontwikkeling van ASS. Resultaten zijn echter niet allen consistent, en toekomstig onderzoek is nodig om meer zekerheid te krijgen over dit onderwerp. De resultaten gevonden in dit literatuuronderzoek geven een beeld van de huidige inzichten met betrekking tot het verband tussen oxytocine en de ontwikkeling en het gedrag van mensen met ASS. Doordat deze resultaten bekend zijn, kan hier tijdens toekomstig onderzoek rekening mee worden gehouden. Ook kan op deze resultaten worden voortgeborduurd, om zo een nog completer en duidelijker beeld te krijgen over dit onderwerp. Het is belangrijk de resultaten te kennen, omdat er veel kinderen en volwassenen zijn die lijden aan ASS en er tot op heden geen goede behandeling is

gevonden voor deze mensen. Voor de toekomst is het belangrijk verder onderzoek naar het verband tussen oxytocine en het gedrag en de ontwikkeling van kinderen en volwassenen met ASS te verrichten, omdat zo wellicht behandelingsmethoden gevonden kunnen worden die deze mensen kunnen helpen.

Literatuurlijst

- Abrahams, B.S., & Geschwind, D.H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9, 341-355.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Amico, J.A., Tenicela, R., Johnston, J., & Robinson, A.G. (1983). A time dependent peak of OT exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57, 947-951.
- Andari, E., Duhamel, J.R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboven, M., & Sigiru, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 9, 4389-4394.
- Bartz, J., & Hollander, E. (2008). Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Progress in Brain Research*, 170, 451-462.
- Bielsky, I.F., & Young L.J. (2004). Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides*, 25, 1565-1574.
- Carter, C.S. (2003). Developmental consequences of oxytocin. *Physiology and Behavior*, 79, 383-397.
- Carter, C.S., DeVries, A.C., & Getz, L.L. (1995). Physiological substrates of mammalian monogamy: The pairie vole model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19, 303-314.
- Center for Disease Control and Prevention (2010). Autism Spectrum Disorders – Data & Statics. May 13, 2010. Retrieved March 20, 2011, from <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- Dawson, G., Toth, K., Abbott, R., Osterling, J., Munson, J., Estes, A., & Liaw, J. (2004). Early Social Attention Impairments in Autism: Social Orienting, Joint Attention, and Attention to Distress. *Developmental Psychology*, 40, 271–283.
- Drago, F., Pedersen, C.A., Caldwell, J.D., & Prange, A.J. Jr. (1986). Oxytocin potently enhances novelty-induced grooming behavior in the rat. *Brain Research*, 368, 287-295.

- Engelmann, M., Ebner, K., Wotjak, C.T., & Landgraf, R. (1998). Endogenous oxytocin is involved in short-term olfactory memory in female rats. *Behavioural Brain Research, 90*, 89-94.
- Ferguson, J.N., Young, L.J., Hearn E.F., Matzuk M.M., Insel T.R., & Winslow, J.T. (2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nature Genetics, 25*, 284-288.
- Ferguson, J.N., Aldag, J.M, Insel, T.R., & Young, L.J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *The Journal of Neuroscience, 21*, 8278-8285.
- Fombonne, E. (2002). Epidemiological trends in rates of autism. *Molecular Psychiatry, 7*, 4-6.
- Green, L, Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., & Morris, M. (2001). Oxytocin and Autistic Disorder: Alterations in Peptide Forms. *Society of Biological Psychiatry, 50*, 609-613.
- Gregory, S.G., Connelly, J.J., Towers, A.J., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C.A.,... Pericak-Vance, M.A. (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine, 7*, 1-13.
- Grossman, J.B., Carter, A. & Volkmar, F.R. (1997). Social Behaviour in Autism. *Annals of the New York Academy of Sciences, 807*, 440-454.
- Guastella, A.J., Einfeld, S.T., Gray, K.M., Rinehart, N.J., Tonge, B.J., Lambert, T.J., & Hickie, I.B. (2010). Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry, 67*, 692-694.
- Gurrieri, F., & Neri, G. (2009). Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism? *BMC Medicine, 7*:63.
- Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C.M., Aronowitz, B.R., & Mosovich, S. (2003). Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology, 28*, 193-198.
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L.,... Wasserman, S. (2007). Oxytocin Increases Retention of Social Cognition in Autism *Biological Psychiatry, 61*, 498-503.

- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*, 212-292.
- Insel, T.R., & Winslow, J.T. (1991). Central administration of oxytocin modulates the infant rat's response to social isolation. *European Journal of Pharmacology*, *203*, 149-152.
- Insel, T.R., O'Brien, D.J., Leckman, J.F. (1999). Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biological Psychiatry*, *45*, 145-157.
- Jacob, S., Brune, C.W., Carter C.S., Leventhal B.L., Lord, C., & Cook Jr., E.H. (2007). Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience Letters*, *417*, 6-9.
- Jansen, L.M.C., Gispen-de Wied, C.C., Wiegant, V.M., Westenberg, H.G.M., Lahuis, B.E., & van Engeland, H. (2006). Autonomic and Neuroendocrine Responses to a Psychosocial Stressor in Adults with Autistic Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*, 891-899.
- Kendrick, K.M., Da Costa, A.P.C., Broad, K.D., Ohkura, S., Guevara, R., Levy, F., & Keverne, E.B. (1997). Neural control of maternal behavior and olfactory recognition of offspring. *Brain Research Bulletin*, *44*, 383-395.
- Levy, S.E., Mandell, D.S., & Schultz, T.R. (2009). Autism. *The Lancet*, *374*, 1627-1638.
- Lauritsen, M.B., Als, T.D., Dahl, H.A., Flint, T.J., Wang, A.G., Vang, M.,... Mors, O. (2006). A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands. *Molecular Psychiatry*, *11*, 37-46.
- Landraf, R., & Neumann, I. (2004). Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *25*, 150-176.
- Masten, C.L., Colich, N.L., Rudie, J.D., Brookheimer, S.Y., Eisenberger, N.I., & Dapretto, M. (2011). An fMRI investigation of responses to peer rejection in adolescents with autism spectrum disorders. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *3*, 260-270.
- McCarthy M.M., & Altemus M. (1997): Central nervous system actions of oxytocin and modulation of behavior in humans. *Molecular Medicine Today*, *3*, 269 –275.

- Modahl, C., Fein, D., Waterhouse, D., & Newton, N. (1992). Does oxytocin deficiency mediate social deficits in autism? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *22*, 449-451.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, *43*, 270-277.
- Myers, S.M., Johnson, C.P., & Council on Children with Disabilities, (2007). Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, *120*, 1162-1182.
- Nelson, E., & Alberts, J.R. (1997). Oxytocin-induced paw sucking in infant rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *807*, 543-545.
- Newschaffer, C.J., Croen, L.A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J.K., Levy, S.E.,... Windham, G.C. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorder. *Annual Review Public of Health*, *28*, 235-258.
- Newton, N. (1973). Interrelationships between sexual responsiveness, birth, and breastfeeding. In J. Zubin & J. Money (ed.), *Contemporary sexual behavior: Critical issues in the 1970s* (pp. 77-98). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Nishimori, K., Young, L.J., Guo, Q., Wang, Z., Insel T.R., Matzuk M.M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *5*, 11699-11704.
- Pickering, B.T. (1978). The neurosecretory neurone: a model system for the study of secretion. *Essays in Biochemistry*, *14*, 45-81.
- Popik, P., & Vetulani, J. (1991). Opposite actions of oxytocin and its peptide antagonists on social memory in rats. *Neuropeptides*, *18*, 23-27.
- Popik, P., Vetulani, J., & van Ree, J.M. (1992). Low doses of oxytocin facilitate social recognition in rats. *Psychopharmacology*, *106*, 71-74.
- Rimmele, U., Hediger, K., Heinrichs, M., & Klaver, P. (2009). Oxytocin makes a face in memory familiar. *The Journal of Neuroscience*, *29*, 38-42.
- Romero, L.M., & Sapolsky, R.M. (1996). Patterns of ACTH secretagog secretion in response to psychological stimuli. *Journal of Neuroendocrinology*, *8*, 243-258.

- Rutter, M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*, *94*, 2-15.
- Shapiro, L.E., & Insel, L.E. (1989). Ontogeny of Oxytocin Receptors in Rat Forebrain - A Quantitative Study. *Synapse*, *4*, 259-266.
- Stefanatos, G.A. (2008). Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychology Review*, *18*, 305-319.
- Tanseva, K.E., Brookes, K.J., Hill, M.J., Cochran, L.E., Gill, M., Skuse, D.,... L., Anney, R.J.L. (2010) Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: Genetic and molecular studies. *Neuroscience Letters*, *474*, 163-167.
- Trottier, G., Srivastava, L., & Walker, C.D. (1999). Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *24*, 103-115.
- VanMeter, L.A.(1996). Attachment and Social Relatedness in Autism. *Dissertations Collection for University of Connecticut*, *56*, 78-99.
- Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M.,... Zhang, D., (2005). Positive Association of the Oxytocin Receptor Gene (OXTR) with Autism in the Chinese Han Population. *Biological Psychiatry*, *58*, 74-77.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of Autism in a US Metropolitan Area. *The Journal of the American Medical Association*, *289*, 49-55.
- Ylisaukko-oja, T., Alarcón, M., Cantor, R.M., Auranen, M., Vanhala, R., Kempas, E.,... Peltonen, L. (2006). Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. *Annals of Neurology*, *59*, 145-155.