

# Oxitozina erabilgarria izan al daiteke autismoan gertatzen den urritasun sozialerako?

(Can oxytocin be useful for social impairment in autism?)

*Celia Ruiz de Mendoza Ruiz de Arechavaleta, Olga Peñagarikano Ahedo, Amaia Maite Erdozain Fernández\**

Farmakologia Saila, Leioa (UPV/EHU)

**LABURPENA:** Autismoaren espektroaren nahastea jokabidean definitutako garapen neurologikoaren desoreka da. Bi sintoma dira haren bereizgarri nagusi: batetik, urritasun soziala; bestetik, mugimendu errepikakor eta murriztaileak. Autismoaren klinikaren heterogeneotasunagatik, eta etiologia eta fisiopatologia konplexuagatik, farmakoterapia zuzendu bat garatzea da gaur egungo erronka garrantzitsua. Erabiltzen den ohiko interbentzioa portaeraren terapia bada ere, autismo kasuen % 75ek tratamendu farmakologikoa jasotzen du asoziatuiko sintometarako, baina momentuz ez dago sintoma nagusietarako eraginkorra den farmakorik. Beraz, farmako berriak garatzeko ahalagin handia egiten ari da ikerketa biomedikoa, eta horien artean oxitozina dugu. Oxitozina nerbio sistema zentralen neuromodulatuzaile gisa jokatzen duen peptido bat da. Ikusi da garapen goiztiarrean mutazio genetikoengatik gertatutako oxitozina-sistemaren porrotak jokaera sozialean eragin dezakeela eta aktibitate eta plastikotasun sinaptikoan ere bai. Testuinguru horretan, oxitozinak autismoaren tratamenduan izan dezakeen erabilgarritasuna eta arrakasta aztertzen ari dira. Batetik, autismoaren forma monogenikoetan oinarritutako zenbait animalia-ereduk oxitozina sistemak nolabaiteko alterazioak erakusten dituzte, eta horietan oxitozina emateak urritasun sozialean hobekuntza eragiten du. Bestetik, gizakietan ere hainbat saio klinikoko egiten ari dira oxitozina erabilgarritasun terapeutikoa aztertzeko. Baina kasu horretan, animalia-ereduetan ikusi denarekin konparaturik, lortutako emaitzak ezberdinak dira: ikerketa batzuetan kognizio sozialean hobekuntzak ikusi dira, baina beste batzuetan ez. Gizakien artean dagoen heterogeneotasuna dela eta, ez da oso harritzekoa hori. Ondorioz, ikerketa gehiagoren beharra dago oxitozinak autismoan izan dezakeen erabilgarritasuna modu sendoago batean balioztatzeko eta baita tratamendu mota hau zein banakorentzat litzatekeen onuragarria zehazteko ere.

**HITZ GAKOAK:** oxitozina, autismoa, gabezia soziala, animalia-ikerketak, saio klinikoak.

**ABSTRACT:** *Autism spectrum disorder is a behaviourally defined neurodevelopmental disorder. It is characterized by two core symptoms: social impairment, and repetitive, restrictive behaviours. Due to its heterogeneous clinical manifestation, complex aetiology and pathophysiology, developing targeted pharmacotherapy is currently a big challenge. Behavioural therapy is the conventional intervention for this disorder; still, most of individuals with autism receive pharmacological treatment to treat associated symptoms, but there is currently no drug available to treat the core symptomatology. Therefore, biomedical research is making an important effort to develop and test new drugs, one of which is oxytocin. Oxytocin is a peptide that acts as a neuromodulator in the central nervous system. Impairments in the oxytocin system during development can influence social behaviour, by modifying synaptic activity and plasticity. In this context, the potential therapeutic use of oxytocin is being studied for social impairment in autism. Several animal models based on monogenic forms of autism show alterations in the oxytocin system, and oxytocin administration improves their social impairments. On the other hand, a significant number of clinical trials with oxytocin in humans are underway. However, unlike research with animal models, there is discrepancy in the results, with some clinical trials showing an improvement in social cognition, whereas others found no effect. This is not unexpected due to the larger heterogeneity in the human population. Consequently, more studies are required to validate the therapeutic usefulness of oxytocin for social impairment in autism and to define which individuals could benefit the most.*

**KEYWORDS:** *oxytocin, autism, social impairment, animal studies, clinical trials.*

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Amaia Maite Erdozain Fernández, Farmakologia Saila, (UPV/EHU), Sarriena azuoa z/g 48940, Leioa, Euskal Herria. – amaia\_erdzain@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0003-0207-9122>.

**Nola aipatu / How to cite:** Ruiz de Mendoza Ruiz de Arechavaleta, Celia; Peñagarikano Ahedo, Olga; Erdozain Fernández, Amaia Maite (2020). «Oxitozina erabilgarria izan al daiteke autismoan gertatzen den urritasun sozialerako?»; *Ekaia*, 37, 2020, 241-256. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.20886>).

Jasoa: 26 maiatza, 2019; Onartua: 23 urria, 2019.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2020 UPV/EHU

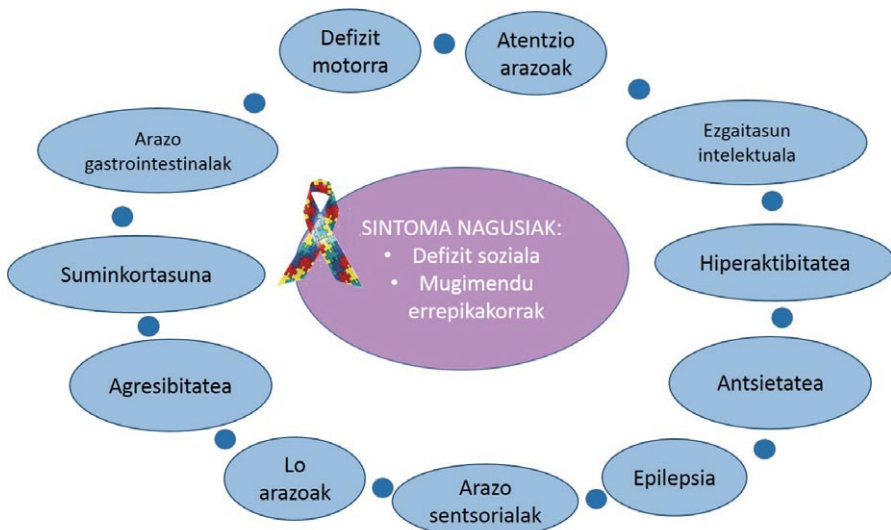


Obra hau *Creative Commons Atribución 4.0 Internacional*-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

Autismoaren espektroaren nahastea jokabidean definitutako garapen neurologikoaren desoreka bat da, eta, oro har, gaitasun sozialetan, komunikazioan eta portaeran arazoak sortzen dituzten hainbat asaldura hartzen ditu barne. Autismoaren espektroaren nahastean, ordea, ikasketeko, pentsatzeko eta arazoak konpontzeko gaitasunak aldakorrek dira gaixo batetik bestera: badira gaitasun oso altua duten pertsonak, eta zailtasun ugari dituzten pertsonak; beraz, batzuek laguntza handia behar dute eguneroko bizitzan; beste batzuek, aldiz, gutxiago. European jaio-tako ehun haurretako batek autismoa pairatzen du, eta geroz eta kasu gehiago daude.

Autismoaren sintoma nagusiak bi dira: batetik, urritasun soziala; bestetik, portaera errepikakorrek eta interes murriztaileak. Autismoa garatzen duten haurren ezaugarriarik ohikoena urritasun soziala da, eta hori komunikazio berbalean nabaritzeaz gain, komunikazio ez berbalean ere ikusten da, seinalatzean, ematean, erakustean eta antzeko ekintzetan, alegia; umeez ez dute seinalatzen nahi duten objektua zein den esateko, eta ez dituzte gauzak ematen, ezta erakusten ere [1]. Autismoa duten haurrek, sintoma nagusiekin batera, beste sintoma batzuk ere pairatu ditzakete: atentzio arazoak, ezgaitasun intelektuala, hiperaktibitatea, antsietatea, suminkortasuna, defizit motorra, edo agresibitatea, besteak beste [1, 2] (ikus 1. irudia).



**1. irudia.** Autismoaren sintoma nagusiekin batera ager daitezkeen sintomak [2].

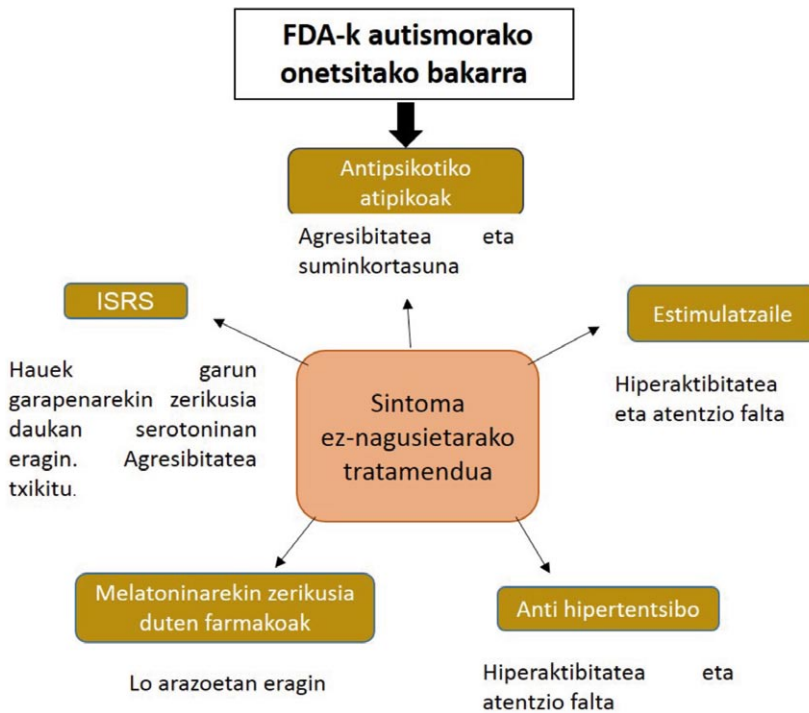
Nahiz eta autismoaren etiologia eta fisiopatologia oraindik guztiz eza-guna ez izan, badakigu genetikak eragin handia duela. Autismoa jatorri genetiko konplexua dauka, gaixo gehienek gene bat baino gehiago mutatu baitaude [3, 4]. Hala ere, autismoa duten gaixoei aldaketa genetiko komunak dituztela ere zehaztu da, eta hainbat ikerketa egin dira gene horiek identifikatzeko. Evidentzia genetikoak dio 200-1.000 gene daudela inplikaturik autismoaren kalteberatasunean. Zenbait gene indibidualek gaitzaren arriskua asko handitu dezaketela ikusi da, baina halakoak autismo-kasuen % 10-20 dira bakarrik [1, 3]. Familietan eta bizkietan egindako ikerketa epidemiologikoak garrantzitsuak izan dira genetikak daukan zerikusia aztertzeko. Gaixotasuna duen anaia nagusi bat duten haurren % 20k autismoa garatu dezake, eta, bizki monozigotikoetan, batek autismoa badauka, besteak gaixotasuna garatzeko % 30-90eko probabilitatea izango du [1, 3].

Aipatutako aldaketa genetiko batzuen ondorioz, gaixoei GABA (azido gamma-aminobutirikoa) neurotransmisorearen eragina gutxitua dute. Horren funtzio nagusia aktibitate neuronala inhibitzea da, eta eginkizun garrantzitsu bat jokatzen du jokabidean, kognizioan eta estresean. GABA neurotransmisorearen maila baxua antsietatearekin eta lo egiteko arazoekin asoziatzen da, eta horiek autismoaren sintomak dira [1, 3].

Bestetik, autismoaren etiopatologian ere inguruak nolabaiteko eragina izan dezakeela deskribatu da. Haurdunaldian zehar hainbat medikamenturen edo produktu kimikoren esposizioa autismoa izateko arriskuaren arazoarekin erlazionatu da. Adibide esanguratsuenen artean, azido balproikoaren jaio aurretiko esposizioa dago [5]. Beste ingurumen faktore bat haurdunaldian zehar amak pairatutako infekzio batzuk izan daitezke, hala nola pneumonia edo meningitisa [6].

Autismoaren ezaugarri bereizgarriena den arazo sozialetarako ohiko tratamendua portaeraren terapia da, baina hori oso prozesu luze eta zaila da, eta gehienetan ez da errekuperazio osoa lortzen. Terapia horren lagungarri, tratamendu farmakologikoak daude (autisten % 75ek farmakoren bat hartzen du), baina, momentuz, ez dago sintoma zentral eta nagusiak tratatzeko farmakorik [1, 2]. Autismoaren klinika heterogeneoa, etiologia konplexua eta fisiopatologia ulertzea zaila izanik, farmakoterapia egokia garatzea da gaur egungo erronka garrantzitsu bat [2, 7]. Medikamentuen agentzia arautzaile den FDA (*Food and Drug Administration*) autismorako onartutako medikamentu bakarra antipsikotiko atipikoak dira; horiek suminkortasunean eta agresibitatean daukate eragin terapeutiko nagusia [8]. Praktikan erabiltzen diren beste farmakoen artean, lo egiten laguntzen dutenak eta melatoninarekin zerikusia dutenak daude. Bestetik, metilfenidak (estimulatzailerak), guanfazinak eta klonidinak (antihipertentsiboak) eta fluoxetinak eta zitalopramak (antidepressiboak, serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak) hiperaktibitatean eta atentzio faltan hobekuntzak ekarzen dituzte (ikus 2. irudia).

Oraindik, ordea, ez dago autismoak eragindako urritasun soziala hobetzeko farmakorik onartuta. Hala ere, zenbait ikerketa daude martxan, oxitozinaren eragina aztertzen dutenak kasu [3]. Testuinguru horretan, oxitozinak autismoan izan dezakeen erabilgarritasuna ikertzeko egin diren saio prekliniko zein kliniko garrantzitsuenak azalduko dira artikulu honetan.



**2. irudia.** Autismoan gertatzen den tratamendu farmakologikorik ohi-koena. Farmako horiek ez dira sintoma nagusiak tratatzeko, eta momentuz ez dago urritasun soziala hobetzeko farmakorik [2].

## 2. OXITOZINA

Oxitozina hipotalamoa deritzon garunaren atalean sintetizatzen da. Haren funtzio nagusia da esnea ekoiztea eta erditze garaiko muskulua uzkur-tzea. Horretarako oxitozina zirkulazio sistemara askatzen da hipofisitik, ga-runeko hipotalamoko neurona magnozellularren proiektzio axonalen bitartez (hipotalamo-neurohipofisi ardatzaren bitartez, alegia). Ugalketa sisteman parte hartzeaz gain, hipotalamoko beste neurona oxitozinergiko batzuek nerbio sistema zentraleko beste gune batzuetara ere proiektatzen dute, oxi-

tozinak neuropeptido gisa jokatzen duela [7, 9]. Oxitozinaren efektu zentral horietarako, oxitozina ekoizten duten neuronak hipotalamotik prozesamendu sozialarekin eta emozionalarekin zerikusia duten hainbat garun ataletara proiektatzen dira. Proiektzioak amigdalari, hipokanpoari eta accumbens nukleoari aurkitzen dira batez ere, han oxitozinarako hartzailak dituzten beste zelula batzuk daudela [7, 9].

Oxitozina, beraz, hainbat portaera sozialen modulatuzailea da; besteak beste, aurpegiak ezagutzeko gaitasuna hobetzen du, eta lagun hurkoaren emozioak identifikatzeko, eta, gainera, agresibitatearen murrizketa eragiten du [10]. Gainera, garapen goiztiarrean mutazio genetikoengatik gertaturiko oxitozina sistemaren porrotak jokaera sozialean eragina izan dezake, eta aktibitate eta plastikotasun sinaptikoan aldaketak eragin [11]. Era berean, oxitozinak endokannabinoiden menpekoea den ordainsari sozialaren bitartez jokaera soziala erregulatzen duela deskribatu da [12].

### **3. URRITASUN SOZIALA HOBETZEKO OXITAZINAREN ERABILERA AUTISMOAN**

Oxitozinak autismoan izan dezakeen erabilgarritasuna ikertzeko animaliekin egin diren saio prekliniko zein gizakiekin egin diren saio kliniko garantzitsuenak azalduko dira orain.

#### **3.1. Animalietan egindako ikerketa preklinikoak**

Animalietan egindako ikerketak autismo sindromikoarekin asoziatutako forma monogenikoetan oinarritutako sagu-ereduetan oinarritzen dira. Gene batean jasandako mutazioek eragindako autismo kasuak gutxi badira ere, gaitzaren arriskua handitu dezakete, eta autismoaren animalia-ereduak sortzeko egokiak izan daitezke. Hala, autismoaren zenbait animalia-ereduk oxitozina sisteman nolabaiteko alterazioak dituztela ikusi da eta orobat halakoetan oxitozinaren administrazioak urritasun soziala hobearazten duela. Ondoren, lau animalia eredutan oxitozinarekin lortutako emaitzak aurkezten dira:

- RELNA genearen mutazioekin oxitozina sisteman eragindako akatsak ikertu dira. Sagu heterozigotikoek, kontrolekin konparatuta, garuneko hainbat eskualdetan oxitozina hartzailen espresio txikiagoa dutela ikusi da, eta emaitza hori animalia-ereduan gertatzen den urritasun sozialarekin dago asoziatuak [7, 13].
- MAGEL-2 genean gertatutako mutazioak Schaaf-Yang sindromearekin asoziatzen dira, eta horrek autismoaren sintomak agertzen ditu [7]. MAGEL-2 genean mutazio jakin bat daukaten sagu jaioberrien % 50 hiltzen da, hipotalamoan gertatutako oxitozina espresioa

ren eta hartzaileen beherakadagatik, eta ikusi da jaio ondorengo oxitozinaren injekzio bakarra nahikoa dela bizirik iraun dezaten. Beste % 50a ez da hiltzen, baina jokabide sozialetan defizita erakusten du, zeina oxitozina dosiarekin konpontzen baita [14].

- CNTNAP-2 genean gertatzen diren mutazioek displasia fokal motako epilepsia sindromea eragiten dute, eta autismoarekin zerikusia duten sintoma asko erakusten dituzte. Sagu horietan interneurona GABAergikoen murrizketa bat deskribatu da, eta, oro har, oxitozina mailaren gutxiagotzea garunean [7]. Horregatik, oxitozina administrazio bakarrak eta oxitozina endogenoaren aktibazio akutuak jokabide sozialak hobetzen dituela ikusi da animalia-eredu haue-  
tan.
- X hauskorren sindromea FMR1 genearen funtzioaren galeragatik gertatzen da, eta % 30ek autismoaren ezaugarriak erakusten ditu (jokabide sozialean, harremanetan, komunikazioan dituzten anormaltasunetan). Hau da autismoaren forma monogeniko ohikoena [7]. FMR1 genearen mutazioa daukaten sagu-ereduetan oxitozinaren ekoizleak diren neurona gutxiago daude, eta oxitozina tratamendua-  
rekin, GABA sisteman zegoen akatsa konpontzeaz gain, urritasun soziala ere hobetzen da [15, 16].

### **3.2. Gizakietan egindako saio klinikoak**

Oxitozina emateak animalietan lortutako erantzun positiboa ikusita, gizakietan hainbat saio kliniko kontrolatu eta zorizko egin dira, autismoan oxitozinak izan dezakeen erabilgarritasun terapeutikoa aztertzeko. Baina, kasu honetan, ikerketa guztiak ez datoz bat [17]. Ikerketa batzuetan, kognizio sozialean hobekuntzak ikusi izan dira, eta beste ikerketa batzuetan ez da eraginik aurkitu. Kontuan izan behar da saio klinikoaren artean ezberdintasunak daudela hainbat ezaugarritan: aukeratutako laginean (autismoaren barruan zer sindrome mota daukaten hautatutako gizabanakoek, edo talde nahasia den), laginaren tamainan (zenbat gizabanako dauden), adinean, sexuan (gehienetan gizonezkoak erabili dira), gaitasun soziala ikertzeko moduan (zer test edo teknika erabiltzen duten), eta oxitozinaren dosian eta emateko bidean (sudur barnetik edo zain barnetik). Aipatutako saio klinikoetako batzuk jorratutako dira ondoren, bakoitzaren berezitasunak aztertuz. Saio hauen guztien ezaugarriak 1. taulan agertzen dira.

**1. taula.** Oxitozina autismoan zer erabilgarritasun duen aztertzeko egin diren saio kliniko esanguratsuenak. Egileen ordena alfabetikoaren arabera daude sailkatuta (1. zutabea). Saio kliniko bakoitzaren ezaugarriak jasotzen dira bertan: laginaren ezaugarriak, adina eta sexua, ikerketaren diseinua, oxitozina emateko bidea eta dosia, aztertutako parametroak, eta lortutako emaitzak

Egileak	Lagina	Adina eta sexua	Ikerketaren diseinua	Emate-bidea	Dosia	Ikerku	Aurkikuntzak
Anagnostou <i>et al.</i> (18)	19 heldu autista	Batezbestekoa = 33,2 urte 16 gizon eta 3 emakume	Zorizkoa Itsu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu paraleloa	Sudur bidetik	Sei astean zehar egunetan bitan 24 UI, oxitozina edo plazebo	Kognizio soziala eta mugimendu errepikakorrak	Plazeboarekin konparatuta, oxitozina ez zuen hobekuntza esanguratsurik lortu jokabide errepikakorretan. Baina, bai kognizio sozialean eta bai zikalitatean.
Andari <i>et al.</i> (19)	13 heldu autista	17-39 urte 11 gizon eta 2 emakume	Zorizkoa Itsu bikoitza Kontrola = plazebo	Sudur bidetik	Oxitozina 24 UI edo plazebo emaldi bakarra.	Kognizio soziala	Plazeboarekin konparatuta, oxitozina konfiantza eta nahien sentimenduak hobetu zituen. Tratamendua ondorengo begirata begiratzearen denbora luzatu zen.
Auyeung <i>et al.</i> (20)	Autismoa daukaten 32 heldu eta garapen tipiko normaleko 34 heldu	Batezbestekoa (autismoa) = 36,04 Batezbestekoa (kontrolak) = 32,80 Denak gizonak	Zorizkoa Itsu bikoitza Kontrola = plazebo	Sudur bidetik	Oxitozina 24 UI edo plazebo emaldi bakarra.	Kognizio soziala	Oxitozina autismoa zutenen taldean eta kontrol taldean begiradetan handipenak ikusi ziren. Hala ere, oxitozina erakutsitako handiago izan zen finkapen okularraren hobekuntza autismoa zuten pertsonengan.
Dadds <i>et al.</i> (26)	38 gazte autista	7-16 urte. Denak gizonak.	Zorizkoa Itsu bikoitza Kontrola = plazebo	Sudur bidetik	Oxitozina 24 edo 12 UI (pisuaren arabera) egunetan behin 4 egunetan zehar	Kognizio soziala eta mugimendu errepikakorrak	Plazeboarekin konparatuta, oxitozina ez zituen nabarmenki hobetu emozioen antzematea, mugimendu errepikakorrak, elkarrekintza gaitasunak, ezta jokabide orokorrak ere.

Egileak	Lagina	Adina eta sexua	Ikerketaren disenua	Emate-bidea	Dosia	Ikertu	Aurkikuntzak
Domes <i>et al.</i> (21)	Autismoa daukaten 14 heldu eta garapen tipiko normaleko 14 heldu	Batezbestekoa (autismoa) = 24 Batezbestekoa (kontrola) = 23,60 Denak gizonak	Zorizkoa Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidetik	Oxitozina 24 UI edo plazebo emaldi bakarria	Kognizio soziala	Oxitozina administrazioarekin, autismoa zutenen taldean ez zen hobekuntza esanguratsurik ikusi aurpegi ezagutzan. Neurona mailan, oxitozina aurpegiko estimuluentzako eskubiko amigdalaren aktibitatea igo zuen autismoa taldean, baina ez nabarmenki.
Domes <i>et al.</i> (25)	Asperger-ak diren 14 heldu eta garapen tipiko normaleko 14 heldu	Batezbestekoa (kontrola) = 23,60 Denak gizonak	Zorizkoa Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidetik	Oxitozina 24 UI edo plazebo emaldi bakarria	Kognizio soziala	Oxitozina eman ondoren, autismoa zutenen taldean begien ezagutzan hobekuntza ikusi zen. Maila neuronalean oxitozina aurpegiko estimuluentzako ezkerreko amigdalaren aktibitatea handitu zuen, eta kognizio sozialaren sarutakako sare neuronala- ren aktibitate ere bai. Plazeboarekin, autismoa zutenen taldeak jarduera pobreago bat erakutsi zuen begien eta ahoaren ezagutzan.
Gordon <i>et al.</i> (27)	Autismoa daukaten 21 gazte	8-16 urte Batez besteko adina = 13,2 SD = 2,7 16 mutil eta 3 neska	Zorizkoa Itsu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidetik	Oxitozina dosi bakarria eta 21 egunen ondoren plazebo sudur bidetik esprai biartez. 7-11 urte = 12 UI 12-15 urte = 18 UI 16-19 urte = 24 UI	Kognizio soziala	«Aurpegiaren espresio bizko emozioen ezagutzea» testean oxitozina ez zuen hobekuntza handirik erakutsi. Hala ere, garun mailan, oxitozina garun aktibitate maila handitu zuen.



*Oxitozina erabilgarria izan al daiteke autismoan gertatzen den urritasun sozialerako?*

Egileak	Lagina	Adina eta sexua	Ikerketaren diseinua	Emate-bidea	Dosia	Ikertu	Aurkikuntzak
Gordon <i>et al.</i> (27)	Autismoa daukaten 21 gazte	8-16 urte Batez besteko adina = 13,2 SD = 2,7 16 mutil eta 3 neska	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidetik	Oxitozina dosi bakarra eta 21 egunen ondoren plazebo sudur bidetik esprai bitartez. 7-11 urte = 12 UI 12-15 urte = 18 UI 16-19 urte = 24 UI	Kognizio soziala	«Aurpegiaren espresio bidezko emozioen ezagutzea» testean oxitozinak ez zuen hobekuntza handirik ekarri. Hala ere, garun mailan, oxitozinak garun aktibitate maila handitu zuen.
Guastella <i>et al.</i> (22)	Autismoa daukaten 16 gazte	12-19 urte Denak mutilak	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidetik	Oxitozina dosi bakarra edo plazebo sudur bidetik esprai bitartez. 12-15 urte = 18 UI 16-19 urte = 24 UI	Kognizio soziala	Plazeboarekin konparatuta, oxitozinak kognizio soziala nabarmenki hobetu zuen kasuen % 60an.
Guastella <i>et al.</i> (28)	Autismoa daukaten 50 gazte	12-18 urte Denak mutilak	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo	Sudur bidetik	8 astean zehar egunean bitan oxitozina edo plazebo emanaldia: 12-15 urte = 18 UI 16-19 urte = 24 UI	Kognizio soziala eta errepikakorrak	Oxitozinak ez zuen hobekuntza nabarmenki ekarri.
Hollander <i>et al.</i> (23)	15 heldu autista	19,4-55,6 urte. 14 gizon eta emakume bakar	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Zain barnetik	Hasieran 10 U/ml oxitozina. Emanaldia: 10 ml/orduak abiaduran.	Mugimendu errepikakorrak	Oxitozinak nabarmenki gutxitu zituen mugimendu errepikakorrak.
Hollander <i>et al.</i> (23)	Autismoa daukaten 15 heldu	19,56 urte. 14 gizon eta emakume bakar	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Zain barnetik	Autoadmistrazioa, dosi aldatokorrak	Kognizio soziala	Hizkera ulermena asko hobetu zen infusioa egin ondoren, bai oxitozina taldean eta baita plazebo taldean ere. Baina oxitozina taldeak hizkeraren doinuari esanahi emozional bat egokitzeko gaitasuna mantendu zuen.

Egileak	Lagina	Adina eta sexua	Ikerketaren diseinua	Emate- bidea	Dosia	Ikertu	Aurkikuntzak
Watanabe <i>et al.</i> (24)	Autismo maila altuko 40 heldu	Batezbestekoa = 28,50 SD = 5,90 Guztiak gizonak	Zorizkoa Isu bikoitza Kontrola = plazebo Entsegu gurutzatua	Sudur bidefik	Oxitozina 24 UI edo plazebo emaldi bakarra.	Kognizio soziala	Oxitozina zentzutasun ezberbalen maiztasuna nabarmenki handitu zuen, estimuluen prozesamenduan erantzun denbora gutxitu, aktibitate prefrontal medial gaizkitua berreskuratu, eta kortex prefrontal medialaren koordinazio funtzionala hobetu.

### 3.2.1. *Emitza positiboak*

Oxitozina plazeboarekin konparatuz eginiko zenbait saio klinikok iradoki dute oxitozinak kognizio soziala hobetzen duela. Anagnostou eta lankideen ikerketan [18] kognizio soziala ikertzeko erantzun sozialaren gaitasuna, begien bidezko irakurtze mentalaren proba, Yale Brown eskala obsesibo-kompulsiboaren proba eta bizi kalitatea (Osasunaren Munduko Erakundeak egindako galdetegiarekin) ebaluatu ziren. Oxitozina 6 astez eman ondoren, hobekuntzak antzeman ziren kognizio sozialean, batez ere begien bidezko irakurtze mentalaren proban eta bizi kalitatean.

Beste saio kliniko batean, Andari eta lankideek egindakoan, fikziozko pilota joko batekin ebaluatu zen gaitasun soziala [19]. Ordenagailuz egindako joko horretan parte-hartzaileek pilota bat pasatu behar zioten beste hiru jokalarietako bati (bat ona zen, bestea txarra eta azkenkoa neutroa). Plazeboarekin tratatutako autistek hiru jokalariei modu berdinean pasatu zieten pilota. Oxitozinarekin tratatutakoek, berriz, jokalaria onari pasatu zioten gehiagotan pilota, plazeboarekin tratatuek baino. Horrekin ondorioztatatu zen oxitozina emanda jokalaria onarekiko konfiantza eta lehenetsua handitu zirela. Horretaz gain, aurpegiaren argazkiak erakutsi zitzaizkien, eta plazeboarekin zein oxitozinarekin tratatutako pazienteek denbora gehiagoz begiratu zuten aurpegira. Oxitozina hartutako pazienteen kasuan, begietara begira pasatutako denbora areagotu zen.

Auyeung eta lankideen [20] zein Domes eta lankideen [21] ikerketan ere kognizio sozialaren hobekuntza detektatu zen, begien jarraipenaren bidez. Hasteko, autismoa zuten pertsonen taldeak, kontrol taldearekin konparatuta, kontaktu bisuala denbora gutxiagoz mantentzen zutela ikusi zen. Oxitozina emateak kontaktu bisuala hobetu zuen, bai autismoa zuten gaitxoetan eta baita kontrol taldean ere, autismo taldean hobekuntza nabariagoa zela [20]. Gainera, aurpegiaren ezagutzaren hobekuntza ezkerreko amigdalaren aktibitate igoerarekin erlazionatu zen [21]. Azkenik, Guastella eta lankideen ikerketan [22] oxitozina emateak begien bidezko irakurketa mentala hobetzen zuela deskribatu zuten, emozioen ezagutzaren gaitasuna zehaztuz.

Beste ikerketa batean, Hollander eta lankideek hizkera afektiboaren ulermena ebaluatu zuten, pertsona bat hizketan zoriotsu, haserre, triste edo axolagabe dagoen bereizteko gaitasuna hain zuzen ere. Hizkera-ulermena asko hobetu zen, bai oxitozina hartutako taldean bai plazebo taldean ere. Baina oxitozina taldeak hizkeraren doinuerari esanahi emozional bat egokitze gaitasuna denbora luzeagoz mantendu zuen [23]. Watanabe eta lankideek [24] oxitozinak jokabidean eta maila neuronalean daukan eragina zehaztu nahi izan zuten. Erresonantzia magnetiko funtzionalaren argazkiak erabiliz oxitozinak erantzun neuronaletan zuen eragina aztertu zuten. Oxitozinak zentzutasun ez-berbalen maiztasuna nabarmenki handitu, estimuluak prozesatzeko denbora gutxitu, eta kortex prefrontal medialaren aktibi-

tate kaltetua berreskuratu ez ezik, cortex prefrontal medialaren koordinazio funtzionala hobetu ere egin zuen.

Domes eta lankideen beste saio klinikoan Asperger sindromea zeukaten 14 pertsonak eta garapen tipiko normaleko 14 helduk hartu zuten parte, eta denei erresonantzia magnetikoa egin zitzaien aurpegiak ezagutzeko lanetan ari ziren bitartean. Autismoa izan eta plazeboarekin tratatu zituzten gaixoen garun atal batzuetan aktibitatea gutxitu zela ikusi zen kontrol taldearekin konparatuta. Oxitozinarekin tratamendua jaso ondoren, aldiz, autismoa zutenen taldean garuneko eskuineko amigdalaren aktibitatea handitu zen aurpegiko estimuluen aurrean. Hau da, oxitozinak autismoa duten pazienteetan aurpegiaren ezagutza eta kontaktu bisualaren hobekuntza susta ditzake [25].

### 3.2.2. *Emaidza negatiboak*

Lehen aipatu bezala, beste ikerketa batzuek ez zuten kognizio sozialean hobekuntza adierazgarririk aurkitu gaixoak oxitozinarekin tratatu ondoren. Dadds eta lankideen ikerketan [26], parte hartzaileei oxitozina eman ondoren, ebaluazioa gurasoen informeen bidez eta medikuaren kalifikazioen bidez egin zen. Plazeboarekin konparatuta, oxitozinak emozioen identifikazioa, elkarrekintza gaitasuna eta jokabide orokorrak ez zituela nabarmenki hobetu ondorioztatu zuten. Gordon eta lankideen ikerketan ere [27], oxitozinak eragin estatistikoki esanguratsurik ez zuela ikusi zen. «Aurpegiaren espresio bidezko emozioen ezagutza» testean, oxitozinak ez zuen hobekuntza handirik ekarri plazeboarekin konparatuta. Hala ere, oxitozinak garun aktibitatea areagotzen du judizio sozialetan eta aktibitatea jaitxi judizio ez-sozialetan, ildoskatuan, nukleo accumbensean eta garunaren beste atal batzuetan. Guastella eta lankideen klinikoan [28], denboran zehar oxitozinak zuen eragina aztertu nahi izan zen, eta parte hartzaileei oxitozina edo plazeboa eman zitzaien 8 astez. Tratamendua bukatu eta 4 astera, 8 astera eta 3 hilabetera ebaluatu ziren pazienteak. Emaidzak lortzeko gurasoen puntuazioak (erantzun sozialetarako gaitasunari buruz egindako testean) eta medikuen ebaluazio klinikoan hobekuntzak hartu ziren kontuan. Medikuen datu klinikoan arabera oxitozinak ez zuen onura esanguratsurik ekarri.

### 3.2.3. *Meta-analisiak*

Saio klinikoetan emaitza ezberdinak lortu direnez, zenbait ikertzailek saio kliniko hauen meta-analisiak egin dituzte, emaitzen sintesi bat izateko asmoz. Meta-analisen saio kliniko bakoitzean lortutako banakako emaitzak elkartzen dira azterketa estatistikoko baten bitartez, eta, horrela, tratamenduaren eragin orokorraren estimazioa lortzen da. Oxitozinak kognizio sozialarekin erlacionatutako jokabideetan duen erabilgarritasuna aztertzeko lau meta-analisi egin dira orain arte. Horietako batean ondorioztatu da oxi-

tozinak, plazeboarekin konparatuta, kognizio sozialean nolabaiteko eragina daukala, baina hori ez da estatistikoki esanguratsua [17]. Beste meta-analisi batean emozioen ezagutza aztertu zen, eta zenbait parametrotan eragin txiki baina esanguratsua erakutsi zuen oxitozinak, baina beste parametro batzuetan ez zuen eraginik izan [29]. Oxitozinaren eragina aztertu duen azken meta-analisan eragin neurofisiologikoak aztertu ziren batez ere. Bertan oxitozina harteak garun atal jakin baten aktibitatea, ezkerreko intsularena hain zuzen, modu esanguratsuan handitzen duela ondorioztatu zen, eta horrek oxitozinak emozioen prozesamendua kontrolatzen duten zirkuitu neuronalak modula ditzakela iradokitzen du [30].

Hala ere, badaude zenbait muga meta-analisi hauetan jaso ziren ikerketetan. Lehendabizi, erabilitako metodologiak eta erantzun neurriak entsegu batetik bestera aldatu egiten dira, eta horrek ikerketen arteko konparazioak egitea zailtzen du. Bestetik, meta-analisi gehienetan sudur bidezko oxitozina dosi bakarraren eragina zehaztu zuten, hori baita saio kliniko gehienetan erabili den emate-bidea.

Azkenik, oxitozina harteak sor ditzakeen eragin kaltegarriak aztertzeke, meta-analisi bat ere egin da. Oro har, agertu izan diren nahi gabeko eraginak ez dira estatistikoki esanguratsua izan, oxitozina taldean plazeboarekin konparatuta, eta, beraz, esan daiteke oxitozina, segurua izateaz gain, ondo onartzen dela [31].

#### *3.2.4. Saio kliniko gehiagoren beharra dago oraindik*

Oxitozinak autismoaren urritasun soziala tratatzeko potentzial handia erakusten du. Hala ere, ez saio kliniko guztiek, ez eta meta-analisi guztiek ere, ez dute emaitza positiborik plazaratu. Beraz, momentuz ezin da ondorio zehatzik atera, eta ikerketa gehiagoren beharra dago oxitozinaren erabilgarritasuna zehazteko. Oraindik badaude zehaztu gabeko hainbat alderdi. Izan ere, saioen arteko aldakortasun horiek hainbat faktorerengatik gerta daitezke: adina, sexua edo oxitozina emateko bidea, esaterako. Adinari dagokionez, oso ume gutxi egon dira saio klinikoetan, ikerketa gehienetan helduak aztertu baitira. Badakigu jokabide terapia eraginkorragoa dela haur txikietan. Beraz, pentsa daiteke oxitozinaren eraginkortasuna handiagoa izango dela adin horietan ere. Sexuari dagokionez, mutilekin ikerketa gehiago egin dira autismoak genero horretan prebalentzia handiagoa duelako; beraz, emakumeengan izan dezakeen eragina askoz gutxiago aztertu da. Bestetik, oso saio kliniko gutxi miatu dute oxitozinaren emanaldi errepikatuen eragina, baita epe luzera duen eragina ere. Azkenik, oxitozinaren emateko bidea, dosi optimoa eta maiztasuna ere ez dira guztiz aztertu. Saio batzuek zainbarneko bidea erabili duten arren, gehienek sudur bidez egin dute. Hala ere, horietan erabilitako dosiak desberdinak izan dira, oro har emandako dosi txikiena 12 UI (Unitate Internazional) izanik eta handiena 40 UI.

#### 4. ONDORIOAK

Azkeneko urteetan, oxitozina autismoan gertatzen den urritasun soziala tratatzeko erabilgarria izan daitekeela uste izan da, eta hainbat ikerketa pre-kliniko (animalietan) zein kliniko (pertsonean) egin dira hori aztertzeko. Autismo sindromikoarekin asoziatutako forma monogenikoetan oinarritutako sagu-ereduetan egindako ikerketetan bi ondorio nagusi atera dira. Batetik, animalia-eredu autista hauetan oxitozina sisteman akatsen bat dagoela bai oxitozina mailan bai oxitozina-hartzaile kopuruan (askotan neurona GABAergikoen kopurua ere murriztuta zegoen). Bestetik, animalia-ereduetan oxitozina tratamenduarekin urritasun soziala hobetzen zela.

Gizakietan egin diren saio klinikoetan ere emaitza positiboak aurkitu dira; hau da, zenbait ikerketatan ikusi izan da oxitozinak autismoan gertatzen den urritasun soziala hobetzen duela. Gainera, modu erraz batean eman daiteke (sudur barnetik), eta eragin kaltegarri gutxi dakartza. Hala ere, hainbat saio klinikotan ez da emaitza esanguratsurik lortu, eta egin diren meta-analisiak ere ez datoz bat emaitzetan: gehienetan oxitozinaren eragin txikia edo ez-esanguratsua ikusi da.

Ondorioz, ikerketa gehiagoren beharra dago oxitozinaren erabilgarritasuna zehazteko, oraindik ere hainbat alderdi argitu gabe daude eta. Bestek beste, oxitozina emateko bideak, dosi optimoa, maiztasuna, oxitozinaren eragina epe luzera, eta emakumeetan zein haurretan duen eragina. Erronka handia diren ikerketa horiek guztiek autismoaren etiologiari eta patologiari buruzko mekanismoak hobeto ulertzen lagunduko ligukete, eta, gainera, autismoaren sintoma nagusietarako oxitozinaren erabileraren potentzialari buruzko ondorio landuagoak lortuko lirateke.

#### 5. BIBLIOGRAFIA

- [1] FRYE, RE. 2018. «Social Skills Deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential Biological Origins and Progress in Developing Therapeutic Agents.» *CNS Drugs*, **32**, 713-734.
- [2] PEÑAGARIKANO, O. 2015. «New Therapeutic Options for Autism Spectrum Disorder: Experimental Evidences» *Exp Neurobiol*, **24**, 301-311
- [3] JASON, A. CHEN *et al.* 2015. «The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology.» *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **10**, 11-144.
- [4] ROSE, S. *et al.* 2018. «Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder.» *Mol Diagn Ther*, **22**, 571-593.
- [5] NICOLINI, C. *et al.* 2018. «The Valproic acid-induced rodent model of autism.» *Exp Neurol*, **299**, 217-277.

- [6] BENJAMIN, J. *et al.* 2019. «Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero.» **76**,594-602.
- [7] PEÑAGARIKANO, O. 2017. «Oxytocin in animal models of autism spectrum disorder». *Developmental Neurobiology*, **77**.
- [8] MCCRACKEN *et al.* 2002. «Risperidone in Children with Autism and Serious Behavioral Problems.» *N Engl J Med.***347**, 314-21.
- [9] KIRSH, P 2015. «Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders.» *Dialogues Clin Neurosci*, **17**,463-76.
- [10] HEATHER, KC. 2017. «Oxytocin and Vasopressin: Powerful Regulators of Social Behavior.» *The neuroscientist*, **23**, 517-528.
- [11] RAJAMANI, KT. *et al.* 2018 «Oxytocin as a Modulator of Synaptic Plasticity: Implications for Neurodevelopmental Disorders.» *Front Synaptic Neurosci*, **10**, 17.
- [12] WEI, D. *et al.* 2015. «Endocannabinoid signaling mediates oxytocin-driven social reward.» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 14084, 140849.
- [13] LIU, W. *et al.* 2005. «Oxytocin receptors in brain cortical regions are reduced in haploinsufficient (+/-) reeler mice» *Neurological Research*, **27**, 339-345.
- [14] MEZIANE, H. *et al.* 2015. «An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for Magel2, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism.» *Biol Psychiatry*, **78**, 85-94.
- [15]. TYZIOA, R. *et al.* 2014. «Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring» *Science*, **343**, 675-679.
- [16] FRANCIS, SM. *et al.* 2014 «Oxytocin and vasopressin systems in genetic syndromes and neurodevelopmental disorders.» *Brain Res*, **1580**, 199-218.
- [17] OOI, YP. *et al.* 2017. «Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.» *Pharmacopsychiatry*, **50**, 5-13.
- [18] ANAGNOSTOU, E. *et al.* 2012. «Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial.» *Mol Autism.*, **3**, 16.
- [19] ANDARI, E. *et al.* 2010. «Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders.» *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**, 4389-4394.
- [20] AUYEUNG, B. *et al.* 2015. «Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism.» *Transl Psychiatry*, **5**,507.
- [21] DOMES, G. *et al.* 2013. «Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder.» *Biol Psychiatry*, **74**, 164-171.

- [22] GUASTELLA, AJ. *et al.* 2010 «Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders» *Biol Psychiatry*, **67**, 692-694.
- [23] HOLLANDER, E. *et al.* 2006. «Oxytocin Increases Retention of Social Cognition in Autism». *Biological Psychiatry*, **61**, 498,503.
- [24] WATANABE, T. *et al.* 2014. «Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial.» *JAMA Psychiatry*, **71**, 166-175.
- [25] DOMES, G. *et al.* 2014 «Oxytocin Promotes Facial Emotion Recognition and Amygdala Reactivity in Adults with Asperger Syndrome» . *Neuropsychopharmacology*, **39**, 698-706.
- [26] DADDS. *et al.* 2014. «Nasal Oxytocin for Social Deficits in Childhood Autism: A Randomized Controlled Trial» *SpringerLink*, **44**, 521-531.
- [27] GORDON, I. *et al.* 2013. «Oxytocin enhances brain function in children with autism.» *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**, 20953-20958.
- [28] GUASTELLA, AJ. *et al.* 2014. «The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial.» *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **56**, 444-452.
- [29] LEPANNEN, J. *et al.* 2017. «Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions.» *Neurosci Biobehav Rev*, **78**, 125-144.
- [30] KEECH B. *et al.* 2018. «Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: Ameta-analysis.» *Psychoneuroendocrinology*, **87**, 9-19.
- [31] WIGTON, R. *et al.* 2015. «Neurophysiological effects of acute oxytocin administration: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled imaging studies.» *J Psychiatry Neurosci*, **40**, E1-22.