



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΜΟΝΑΔΑ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ & ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN

**Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε Παιδιά Σχολικής Ηλικίας με Διαταραχές στο
Φάσμα του Αυτισμού, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητας
και Μαθησιακές Δυσκολίες: Ο ρόλος του Στρες**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΟΦΙΑ ΑΝΕΣΙΑΔΟΥ

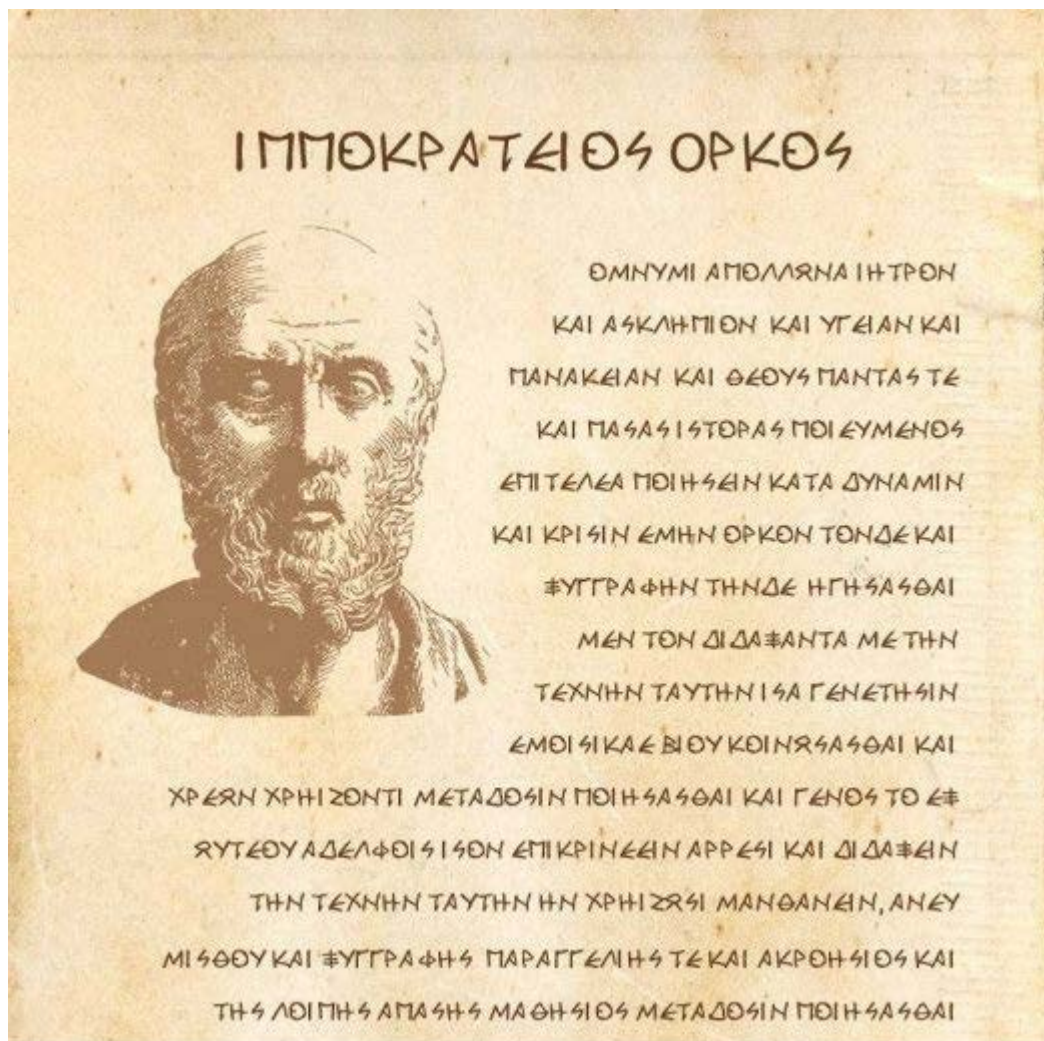
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

- Ημερομηνία υποβολής αίτησης της διδακτορικής Διατριβής: 3/10/2014
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής Επιτροπής: 24/2/2015
- Ημερομηνία ορισμού θέματος της διδακτορικής Διατριβής: 30/3/2016
- Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής Διατριβής: 22/6/2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Παναγιώτα Περβανίδου** (επιβλέπουσα)
Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής –
Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής,
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
2. **Χρούσος Γεώργιος**
Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Χαράλαμπος Παπαγεωργίου**
Καθηγητής Ψυχιατρικής
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών



Βιογραφικό Σημείωμα**ΑΝΕΣΙΑΔΟΥ ΣΟΦΙΑ**

Εκπαιδευτικός ΠΕ 60 MSc.

Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ιανουάριος 2015

Αποσπασμένη στο ΕΚΠΑ στην Ιατρική Σχολή, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (Υπεύθ. Αν. Καθηγήτρια Π. Περβανίδου), Νοσ. Παίδων «Η Αγία Σοφία» Ακ. Έτη 2019-20, 2017-18, 2016-17, 2015-16

Κλινικά Καθήκοντα Αξιολόγηση των Ειδικών Εκπαιδευτικών Αναγκών Παιδιών & Εφήβων με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές (Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού, ΔΕΠΥ, Νοητική Υστέρηση, Μαθησιακές Δυσκολίες) και Χρόνια Νοσήματα/Καταστάσεις (Παιδιά με γενετικά, ογκολογικά, μεταβολικά νοσήματα)



Τηλ. Επικοινωνίας: 6972085598

e-mail: sofia.anesiadou@yahoo.gr

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΜΑ: «Ενσυναίσθηση και Ηθική κρίση σε παιδιά σχολικής ηλικίας με Διαταραχές στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΑΦ) υψηλής λειτουργικότητας, ΔΕΠΥ, και Μαθησιακές Δυσκολίες: Ο ρόλος του Στρες (Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή, Γ. Χρούσος, Χ. Παπαγεωργίου, Π. Περβανίδου *επιβλέπουσα*)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

ΠΜΣ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ Έλεγχος του Στρες & Προαγωγή της Υγείας: Διπλωματική Εργασία: «Εφαρμογή Προγράμματος Διαχείρισης του Στρες & Προαγωγής της Υγείας σε Παιδιά με Μαθησιακές Δυσκολίες» (τριμελής επιτροπή: Γ. Χρούσος, Π. Περβανίδου, Ε. Βάρβογλη, 2013)

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

Παιδαγωγικό Πανεπιστήμιο Αθηνών Τμήμα Εκπαίδευσης και Αγωγής στην Προσχολική Ηλικία. Έτος αποφοίτησης 1997

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

Αποσπασμένη στην Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ Ακ. Έτη 2019-20, 2017-18, 2016-17 & 2015-16 (Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών)

Οργανική θέση 1^ο ΚΕΣΥ Δ' Αθήνας
Συνολική Προϋπηρεσία 11 έτη

ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Εκπαιδευτική Αξιολόγηση για τον καθορισμό των Ειδικών Αναγκών Υγείας και Εκπαίδευσης Παιδιών & Εφήβων Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, Νοσ. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα: που εκπονούνται στο «Εργαστήριο Αναπτυξιακής Ψυχοφυσιολογίας & Έρευνας του Στρες», σε συνεργασία με την Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ (Αιγινήτειο – Διευθ.- Καθηγητής Χ. Παπαγεωργίου) και το Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (Ε.Π.Ι.Ψ.Υ)

1. Μελέτη του Φαινοτύπου και του Ενδοφαινοτύπου Παιδιών με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές. Διδακτορική Διατριβή Ιατρού Γ. Μακρή
2. Μελέτη της προπαλμικής αναστολής σε παιδιά με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές (Ε.Π.Ι.Ψ.Υ)

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. Πανεπιστήμιο Αθηνών- Ιατρική Σχολή (2018-19, 2017-18). Διδασκαλία στο μάθημα «Παιδιά με Ειδικές Ανάγκες- Ειδική Αγωγή» στα πλαίσια του ΠΜΣ «Κλινική Παιδιατρική και Νοσηλευτική- Έρευνα της Ιατρικής Σχολής με θέμα: Σχολική Ετοιμότητα).
2. Πανεπιστήμιο Αιγαίου (2018-19). Συμμετοχή στο Πρόγραμμα Ψυχικής Υγείας 2017. Δια ζώσης διδασκαλία με θεματική ενότητα : Στρες-Ψυχική & Σωματική Υγεία. Coaching-Mentoring σε Αθήνα και Σκύρο.
3. Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ: Βασικές Αρχές Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (Τίτλος μαθημάτων: « Μαθησιακές Δυσκολίες» & «Σχολική Ετοιμότητα» 2016-7 & 2017-18)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Σε ξενόγλωσσα περιοδικά μετά από κρίση

1. Sophia Anesiadou, Gerasimos Makris, Maria Michou, Paraskevi Bali, Ioannis Papassotiriou, Filia Apostolaki, Panagiota Korkoliakou, Charalampos Papageorgiou, George Chrousos , Panagiota Pervanidou «**Salivary cortisol and alpha-amylase daily profiles and stress responses to an academic performance test and a moral cognition task in children with neurodevelopmental disorders**» (June 2020) *Stress and Health* (accepted)
2. G. Makris, G. P. Chrousos, S. Anesiadou, S.Sabico, S. Abd-Alrahman, N. M. Al-Daghri, G. Chouliaras, P.Pervanidou «**Serum concentrations and detection rates of selected organochlorine 6 pesticides in a sample of Greek school-aged children with neurodevelopmental disorders**» (June 2019) *Environmental Science and Pollution Research*.
3. «The effectiveness of an intense stress management intervention program on learning abilities, parental perceived stress and behavior in children 5-8 years old with learning difficulties». Περιοδικό υποβολής: *Child: Care, Health and Development*: (υποβληθείσα)

Σε Ελληνικά περιοδικά

«Διαταραχές του ύπνου και Στρες στα παιδιά και τους εφήβους», *Δελτίο Α΄*

Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ (Ιούλιος-Δεκέμβριος 2013 τ. 3-4, 212-223)

Σε περιοδικά για γονείς/για το κοινό

1. «Μαθησιακές Δυσκολίες-Δυσλεξία». στο: *Μυ παιδί της Α΄ Παιδιατρικής Κλινική ΕΚΠΑ* Ιανουάριος 2016, τ. 1, 44-46.
2. «Δυσλεξία». Δημοσιεύθηκε στο: *ΔΥΟ της ZITA Medical Management*. Δεκέμβριος 2015, τ.5 ,48-49.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **2020 2nd European Autism Congress (28-29 February, Budapest)** presentation: Biomarkers of stress and HPA axis response to an academic performance task in school aged children with neurodevelopmental disorders
2. **2018 2nd International Congress on Evidence Based Mental Health: From research to clinical practice** (Kavala, Greece, on June 28 - July 1, 2018) Cognitive empathy in children with Neurodevelopmental Disorders: Decreased empathic accuracy to a facial emotion recognition task in children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders
3. **2015 1st International Developmental Pediatrics Congress, December 2-5 Istanbul Turkey** με θέμα: «The effectiveness of an intense stress management intervention program on learning abilities, parental perceived stress and behavior in children 5-8 years old with learning difficulties»

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 2019 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΔΕΠΥ. (22-24 Νοεμβρίου, Θεσσαλονίκη). Θέμα: «Διαταραχές Ύπνου σε παιδιά με ΔΕΠΥ»
2. 2019 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (8-9 Νοεμβρίου 2019, Αθήνα). Θέμα: «Πρώιμες Ενδείξεις- Έγκαιρη Διάγνωση Ειδικών Μαθησιακών Δυσκολιών
3. 2018 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (6-7 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα). Θέμα: «Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές»
4. 2017 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (25-26 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα). Θέμα: «Μαθησιακό Προφίλ παιδιών με Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος»
5. 2017 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο «Ινστιτούτου Βιολογίας και Ιατρικής του Στρες- ΙΒΙΣ» (20-22 Ιανουαρίου 2017, Αθήνα). Θέμα: Η επίδραση του στρες στις μαθησιακές επιδόσεις και στη συμπεριφορά παιδιών με μαθησιακές δυσκολίες
6. 2016 Διημερίδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής (19-20 Νοεμβρίου 2016, Αθήνα) Θέμα: Διαταραχές ύπνου σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές
7. 2015 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής-Συμπεριφορικής Παιδιατρικής & Εφηβικής Ιατρικής, (21-22 Νοεμβρίου 2015 Αθήνα): «Διαταραχές Ύπνου σε παιδιά και Εφήβους. Ο ρόλος του Στρες»
8. 2014 26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής Υγείας, 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής-Συμπεριφορικής Παιδιατρικής & Εφηβικής Υγείας- Ιατρικής (Ιωάννινα 19-21 Σεπτεμβρίου 2014). «Σχολική Ετοιμότητα»
9. 2013 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής- Συμπεριφορικής Παιδιατρικής & Εφηβικής Ιατρικής 28-29 Σεπτεμβρίου, Αθήνα « Στρες και μαθησιακές Δυσκολίες»

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα «Ανίχνευση, Διάγνωση και Αντιμετώπιση νηπίων, παιδιών και εφήβων με ΔΕΠΥ» Υπεύθυνοι Τ. Κόρπα, Π. Περβανίδου

2. Πιστοποίηση στη χορήγηση και αξιολόγηση του διαγνωστικού εργαλείου για τον αυτισμό (ADOS-2). (Ιούνιος 2018)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (άριστη γνώση – Certificate of Proficiency in English),

Ιταλικά (άριστη γνώση Diploma di lingua Italiana).

ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

Windows (XP/VISTA/7), **Office** (Word, Excell, Access, Powerpoint), **SPSS, Internet.**

Πιστοποίηση Α επιπέδου εκπαιδευτικών στις Νέες Τεχνολογίες

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΙΩΝ

Μέλος «Ελληνικής εταιρείας Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής και Εφηβικής Υγείας- Ιατρικής». Πρόεδρος: Γ. Χρούσος

Μέλος «Ινστιτούτου Βιολογίας & Ιατρικής τους Στρες» (μέλος ελεγκτικής επιτροπής).
Πρόεδρος: Γ. Χρούσος

Μέλος της «Ελληνικής Εταιρείας μελέτης της ΔΕΠΥ» Πρόεδρος Τ. Κόρπα

Αφιέρωση

Στη Μαρίτσα

Στους αγαπημένους μου γονείς

Αναστάσιο, Ευαγγελία και

στα αδέρφια μου Νεκτάριο και Κατερίνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες και την ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Ιδιαιτέρως ευχαριστώ:

- I. Την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της διατριβής μου:
την κ. Παναγιώτα Περβανίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Υπεύθυνη της Μονάδας Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής, της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία» και επιβλέπουσα της Διατριβής μου.
τον κ. Γεώργιο Χρούσο, Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών
τον κ. Χαράλαμπο Παπαγεωργίου Καθηγητή Ψυχιατρικής της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου «Αιγινήτειον»
Τη Διευθύντρια Καθηγήτρια της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ
- II. Τη Διευθύντρια-Καθηγήτρια της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ κ. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein για την υποστήριξή της στην υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής μου και στο συνολικό έργο μου.
- III. Τα αξιότιμα μέλη της επταμελούς επιτροπής μου: την κ. Σιαχανίδου, την κ. Πονς και την κ. Παπανικολάου
- IV. *Ευχαριστώ θερμά*
τον κ. Ιωάννη Παπασωτηρίου, Διευθυντή του Τμήματος Κλινικής Βιοχημείας του Γ. Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία» και την κ. Φιλία Αποστολάκου, βιολόγο του ίδιου τμήματος.
τον κ. Γεράσιμο Μακρή ειδ. Παιδοψυχιατρικής τμήμα ψυχιατρικής εφήβων και νέων στο ΓΝΑ "Γ. Γεννηματάς" και Υπ. Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ
την κ. Μίχου Μαρία Διδάκτωρ του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών
τις κ. Παναγιώτα Κορκολιάκου και Παρασκευή Μπαλή ψυχολόγους
τα παιδιά και τους γονείς που συμμετείχαν στη μελέτη
και τέλος ευχαριστώ πολύ τους γονείς μου Αναστάσιο και Ευαγγελία και τα αδέρφια μου Νεκτάριο και Αικατερίνη.

Εύχομαι να ανταποκρίθηκα με όλες μου τις δυνάμεις στις απαιτήσεις της επιστήμης και στις δικές σας προσδοκίες.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	12
2	ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ I.....	14
3	Ενσυναίσθηση (Empathy).....	15
4	Θεωρία του νου (Theory of mind).....	18
5	Ηθική Κρίση (Moral reasoning)	21
6	Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε Παιδιά με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές.....	25
7	Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ).....	26
7.1	Συμπτώματα και Διαγνωστικά κριτήρια.....	27
7.2	Περιγραφικά- Επιδημιολογικά στοιχεία.....	28
7.3	Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές στη ΔΦΑ.....	29
7.4	Πορεία και πρόβλεψη της ΔΦΑ.....	30
8	ΔΦΑ Υψηλής Λειτουργικότητας και Σύνδρομο Asperger.....	31
9	Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με ΔΦΑ	33
10	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)	35
10.1	Επιδημιολογικά στοιχεία	36
10.2	Διαγνωστικά κριτήρια της ΔΕΠΥ	36
11	Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με ΔΕΠΥ	40
12	Μαθησιακές Δυσκολίες- Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες ΕΜΔ	42
12.1	Επιδημιολογικά Στοιχεία	43
12.2	Διαγνωστικά κριτήρια της ΕΜΔ σύμφωνα με το DSM-V.....	44
12.3	Κατηγορίες ΕΜΔ	45
13	Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με Μαθησιακές Δυσκολίες (ΜΔ) και ΕΜΔ..	47
14	Η λειτουργία του Υποθαλαμο-Υποφυσιο-Επινεφριδίου- ΥΓΕ Άξονα. Ο ρόλος του Στρες στην κοινωνική προσαρμογή και την μαθησιακή διαδικασία.	49
14.1	ΥΓΕ και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές.....	50
15	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ II.....	53
16	Σκοπός	54
16.1	Δευτερογενείς στόχοι.....	54
17	Υλικά και Μέθοδοι.....	55
17.1	Τύπος και πλαίσιο μελέτης.....	55
17.2	Συμμετέχοντες	55
18	Διαγνώσεις και Αξιολογητικά Εργαλεία	56
18.1	Κλινικές διαγνώσεις και κριτήρια αποκλεισμού	56

18.2	Δοκιμασία Ακαδημαϊκών Επιδόσεων	57
18.3	Δοκιμασία Ενσυναισθητικής και Ηθικής ανταπόκρισης «Αίσωπος»	58
18.4	Ερωτηματολόγιο μέτρησης αντιλαμβανόμενου στρες	59
19	Ομάδες μελέτης.....	59
20	Νευροενδοκρινική αξιολόγηση	59
21	Στατιστική Ανάλυση.....	62
22	Αποτελέσματα	63
22.1	Ημερήσια έκκριση της α-αμυλάσης σιέλου	67
22.2	Απόκριση της κορτιζόλης και της α-αμυλάσης σιέλου στο στρες.....	73
22.3	Δοκιμασία Ηθικής- Ενσυναισθητικής Ανταπόκρισης «Αίσωπος»	79
22.4	Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων (Faces Test)	85
23	Συζήτηση.....	92
23.1	Δοκιμασία ενσυναισθητικής και ηθικής- γνωστικής ανταπόκρισης «Αίσωπος».....	92
23.2	Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων στο πρόσωπο	94
23.3	Κλίμακα αντιλαμβανόμενου στρες SiC (Stress in Children)	95
23.4	Ημερήσια Δραστηριότητα του συστήματος στρες.....	96
23.5	.Κορτιζόλη σιέλου	96
23.6	α-αμυλάση σιέλου	97
23.7	Απόκριση στο στρες.....	99
24	Περιορισμοί της μελέτης.....	103
25	Συμπεράσματα	105
26	Περίληψη.....	107
27	Abstract.....	108
28	Κατάλογος Πινάκων.....	109
29	Κατάλογος Σχεδιαγραμμάτων	110
30	Βιβλιογραφία.....	111
31	Παράρτημα	140
32	Δημοσιεύσεις.....	145

1 Εισαγωγή

Η ενσυναίσθηση και η ηθική κρίση αποτελούν σύνθετες γνωστικές και συναισθηματικές ικανότητες, με ψυχοβιολογικό υπόβαθρο, οι οποίες επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την κοινωνική συμπεριφορά. Οι συμπεριφορικοί και βιολογικοί μηχανισμοί του στρες συμμετέχουν στην προσαρμογή του ατόμου στις καθημερινές κοινωνικές και γνωστικές προκλήσεις, επηρεάζοντας τόσο τις επιδόσεις σε αντίστοιχες δοκιμασίες όσο και τη γενικότερη κοινωνική συμπεριφορά των παιδιών. Ο ρόλος του συστήματος του στρες είναι η διατήρηση της ομοιόστασης μέσω συμπεριφορικών και νευροβιολογικών προσαρμοστικών αλλαγών. Οι κύριοι περιφερειακοί τελεστές του είναι: Ο άξονας υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (ΥΥΕ) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), που ρυθμίζουν την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών και των κατεχολαμινών, αντίστοιχα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), η Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ) και λιγότερο τα παιδιά με Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες (ΕΜΔ), μπορεί να παρουσιάζουν άτυπες απαντήσεις στο στρες, στις μεταβολές, στις συγκεντρώσεις και στην ημερήσια έκκριση των ορμονών του στρες. Η κορτιζόλη και η α-αμυλάση σιέλου έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες του στρες και της δραστηριότητας των αξόνων ΥΥΕ και ΣΝΣ, αντίστοιχα (Nater & Rohleder, 2009), μέσω της μελέτης της ημερήσιας έκκρισής τους στις κλινικές ομάδες σε σύγκριση με τα παιδιά τυπικής ανάπτυξης.

Στην παρούσα μελέτη, η απόκριση στο στρες εξετάστηκε εκθέτοντας τα παιδιά σε ένα τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων και σε μια δοκιμασία ηθικής-κοινωνικής κρίσης. Οι δοκιμασίες κοινωνικού στρες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία, ωστόσο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τις γνωστικές δοκιμασίες ως στρεσογόνους παράγοντες σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Οι ακαδημαϊκές δοκιμασίες επιλέχθηκαν ως μέρος της καθημερινής σχολικής ζωής των παιδιών, που πιθανόν να ενεργήσουν ως στρεσογόνοι παράγοντες στα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Κατά τον ίδιο τρόπο και η ηθική-γνωστική δοκιμασία που περιλαμβάνει πτυχές της κοινωνικής νόησης, μπορεί ενδεχομένως να αποτελεί έναν ειδικότερο τύπο στρεσογόνου ερεθίσματος για τα παιδιά με ΔΦΑ και

ΔΕΠΥ, τα οποία παρουσιάζουν βασικά ελλείμματα στη θεωρία του νου και της κοινωνικής νόησης (Bora & Pantelis, 2016)

Οι δοκιμασίες που εφαρμόστηκαν στην παρούσα μελέτη και οι μετρήσεις των βιοδεικτών του στρες, προ και μετά της δοκιμασίας, μας δίνουν τη δυνατότητα να μελετήσουμε παραμέτρους της ενσυναισθητικής ανταπόκρισης και της ηθικής κρίσης και ταυτόχρονα την απόκριση στρες των παιδιών, μέσω του προσδιορισμού των ορμονών του στρες στο σίελο, που αποτελεί μία μη παρεμβατική μέθοδο μέλ'ετης του στρες.

Στο γενικό μέρος παρουσιάζονται, μετά από ανασκόπηση των ερευνητικών δεδομένων και της διεθνούς βιβλιογραφίας, η ανάπτυξη των κύριων θεωριών της Ενσυναίσθησης, της Ηθικής Κρίσης και της Θεωρίας του Νου. Επίσης, τα κλινικά χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης, της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), της Διαταραχής στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ), των Ειδικών Μαθησιακών Δυσκολιών (ΕΜΔ), η βασική νευροβιολογία του συστήματος του στρες καθώς και οι υποθέσεις διαφοροποίησης της ενσυναισθητικής προσέγγισης των κλινικών ομάδων και των ενδεχόμενων διαφοροποιημένων απαντήσεων της δραστηριότητας του συστήματος του στρες στα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, καταγράφεται το υλικό και η μεθοδολογία και στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα. Ακολουθεί η συζήτηση επί των αποτελεσμάτων καθώς και η διεξαγωγή των συμπερασμάτων. Εν συνεχεία αναφέρονται οι περιορισμοί αυτής της μελέτης. Ακολουθούν οι περιλήψεις της διατριβής στα ελληνικά και τα αγγλικά, το παράρτημα και τέλος οι δύο δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά και οι βιβλιογραφικές αναφορές.

2 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Ι

3 Ενσυναίσθηση (Empathy)

Η ενσυναίσθηση είναι ένα ουσιαστικό κομμάτι της φυσιολογικής κοινωνικής λειτουργικότητας. Είναι χωρίς αμφιβολία μια σημαντική ικανότητα που μας επιτρέπει να κατανοούμε τις προθέσεις των άλλων, να προβλέπουμε τη συμπεριφορά τους και να βιώνουμε ένα συναίσθημα που προκλήθηκε από τη δική τους συναισθηματική κατάσταση. Με λίγα λόγια, η ενσυναίσθηση μας επιτρέπει να αλληλεπιδρούμε αποτελεσματικά στον κοινωνικό κόσμο (Baron-Cohen S., Wheelwright S 2004).

Ο όρος «empathy» προέρχεται από την ελληνική λέξη «εμπαθής/εμπάθεια» που σήμαινε αρχικά «το έντονο πάθος» (Babiniotis GD., 2003, McIntyre P., 2005, Chambers Dictionary of Etymology., 2002, Stavropoulos DN., 2001). Η «εμπάθεια» είναι μια σύνθετη λέξη από την ελληνική πρόθεση / πρόθεμα «en» που σημαίνει: «στο» και το ουσιαστικό «Πάθος». Ο όρος «Empathy», στην αρχική ελληνική χρήση της λέξης έχει μια σαφώς αρνητική απόχρωση, για να εξελιχθεί στη σημασία στη νεοελληνική γλώσσα ως «κακότητα, προκατειλημμένη αρνητική ή εχθρική στάση». Η έννοια περιλαμβάνει μια υπερβολική προσωπική συγκίνηση και πάθος, που κατευθύνεται και προβάλλεται προς ένα άτομο. Στα Αγγλικά η λέξη χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συναισθηματική ταύτιση με κάποιον ή κάτι προβάλλοντας την προσωπικότητα κάποιου, έτσι ώστε να κατανοούμε πλήρως το αντικείμενο του στοχασμού. Η «Ενσυναίσθηση» θεωρείται ως μια συναισθηματική ταύτιση με κάποιον, η οποία υποδηλώνει υπερβολική, προεξέχουσα και πιθανόν κατευθυνόμενη συναισθηματική κατάσταση (McIntyre P., 2005, Chambers Dictionary of Etymology., 2002, Stavropoulos DN., 2001).

Η ενσυναίσθηση μπορεί να οριστεί ως η ικανότητα και η τάση ενός ατόμου («παρατηρητή») να καταλάβει σχετικά με ένα άλλο πρόσωπο («παρατηρούμενο»), τι σκέφτεται και αισθάνεται σε μια δεδομένη κατάσταση (Zoll, C., & Enz, S. 2010, Baron-Cohen S., Wheelwright S 2004). Η ενσυναίσθηση είναι τόσο μια διαδικασία γνωστική δηλαδή, η ικανότητα που έχει κάποιος να κατανοεί τις κοινωνικές περιστάσεις και τη συναισθηματική κατάσταση του άλλου. Είναι όμως και μια συναισθηματική

ικανότητα δηλαδή να μοιράζεσαι τη συναισθηματική κατάσταση ενός άλλου (Jolliffe D, Farrington D., 2004). Οι ερευνητές σε αυτόν τον τομέα εξετάζουν το θέμα από δύο διαφορετικές προσεγγίσεις: τη συναισθηματική και τη γνωστική, ωστόσο δεν είναι εύκολο να διαχωριστούν οι δύο αυτές ιδιότητες μεταξύ τους.

Στη συναισθηματική προσέγγιση, η ενσυναίσθηση λειτουργεί ως συναισθηματική απάντηση του «παρατηρητή» στη συναισθηματική κατάσταση του άλλου. Υπάρχουν διαφορετικοί ορισμοί της συναισθηματικής προσέγγισης, ως προς τον τρόπο ή το πόσο ευρεία ή περιορισμένη είναι η αντίδραση του παρατηρητή σε ένα άλλο συναίσθημα. Η συναισθηματική ενσυναίσθηση έτσι μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της γνωστικής ενσυναίσθησης, αλλά μπορεί επίσης να αυξηθεί με την εκφραζόμενη συμπεριφορά που μεταφέρεται άμεσα ως συναισθηματική κατάσταση, από το ένα άτομο στο άλλο (συναισθηματική μετάδοση). Υπάρχουν τέσσερις προσεγγίσεις της ενσυναίσθησης: α) το αίσθημα του παρατηρητή που ταυτίζεται με το πρόσωπο που παρατηρείται (π.χ., νιώθεις φόβο όταν δεις το φόβο κάποιου άλλου Eisenberg & Miller, 1987) β) Το συναίσθημα του παρατηρητή που εναρμονίζεται με τη συναισθηματική κατάσταση του άλλου ατόμου, ακόμη και αν δεν ταιριάζει απόλυτα μ' αυτή (π.χ., μπορεί να νιώθεις οίκτο στη θλίψη κάποιου άλλου γ) Το συναίσθημα του παρατηρητή μπορεί να είναι οποιαδήποτε αντίδραση στη συναισθηματική κατάσταση του άλλου (π.χ. κάποιος μπορεί να νιώθει ευχαρίστηση στον πόνο του άλλου Stotland, Sherman, & Shaver, 1971). Αυτό αναφέρεται ως «αντίθετη ενσυναίσθηση» δ) Το συναίσθημα του παρατηρητή θα πρέπει να είναι μια ανησυχία ή συμπόνια για τη δυστυχία του άλλου (Batson, 1991). Θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν όλες οι παραπάνω επιλογές για να περιγράψουν έναν χρήσιμο ορισμό της ενσυναίσθησης. Ωστόσο, η επιλογή (γ) φαίνεται αμφισβητήσιμη. Ενδεχομένως η ενσυναίσθηση θα πρέπει να αποκλείει ακατάλληλα συναισθήματα που προκαλούνται από τη συναισθηματική κατάσταση κάποιου άλλου (π.χ., αίσθημα ευχαρίστησης κατά τον πόνο του άλλου). Μάλλον, η συναισθηματική προσέγγιση της ενσυναίσθησης τονίζει την κατάλληλη συναισθηματική αντίδραση του θεατή, την οποία ασφαλώς δεν μπορεί κανείς εύκολα να ορίσει (Baron-Cohen S., Wheelwright S 2004).

Οι γνωστικές θεωρίες τονίζουν ότι η ενσυναίσθηση περιλαμβάνει την κατανόηση των συναισθημάτων του άλλου (Kohler, 1929). Αυτές οι θεωρίες

αναφέρονται επίσης σε γνωστικές διαδικασίες, όπως η λήψη ρόλων, η επικέντρωση της προσοχής ώστε να καταλάβει κανείς την προοπτική του άλλου (Mead, 1934), ή η "αποκέντρωση" δηλαδή, η μη εγωκεντρική ανταπόκριση (Piaget, 1932). Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1940-50 χρησιμοποιήθηκε επίσης ο όρος «κοινωνική οξύτητα». Ο όρος αυτός αναφέρεται στην ενσυναίσθηση (Charin, 1942; Dymond, 1950; Kerr & Speroff, 1954). Στην πρόσφατη ορολογία, το γνωστικό στοιχείο της ενσυναίσθησης, αναφέρεται ως η «θεωρία του νου» (Theory of Mind, Astington, Harris, & Olson, 1988; Wellman, 1990) ή «Ανάγνωση του νου» (Baron-Cohen, 1995; Whiten, 1991).

Η γνωστική ενσυναίσθηση περιλαμβάνει διαφορετικές γνωστικές διεργασίες εντός του παρατηρητή που μπορεί να κυμαίνονται από απλές συνειρμικές διαδικασίες πάνω στους μηχανισμούς μάθησης μέχρι στο σημείο να μπαίνει κάποιος στη θέση του άλλου κατανοώντας πλήρως την άποψή του. Για να επιτευχθεί αυτό, ο παρατηρητής πρέπει να εστιάσει την προσοχή του πάνω στο στόχο, να «διαβάσει» τα εκφραστικά σήματα, καθώς και το πλαίσιο συγκυρίας της κατάστασης και να προσπαθήσει να κατανοήσει τις συναισθηματικές αντιδράσεις του παρατηρούμενου. Αυτή η διαδικασία λειτουργεί με βάση το τι γνωρίζει κάποιος γενικότερα για τη συναισθηματική έκφραση, την ερμηνεία των καταστάσεων σε γενικές γραμμές, τις εμπειρίες και τις προηγούμενες αντιδράσεις του άλλου. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν τα κίνητρα και οι προϋποθέσεις, καθώς και η ακρίβεια της αντίληψης. Οι εμπειρίες του εαυτού χρησιμεύουν ως βάση γνώσεων για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της εσωτερικής αντίδρασης σε εξωτερικά ερεθίσματα, η γνωστική ικανότητα να διακρίνει κανείς μεταξύ του εαυτού και του άλλου είναι απαραίτητη για την ενσυναίσθηση.

Με αυτή την έννοια, η ενσυναίσθηση συσχετίζεται πολύ στενά με τη «θεωρία του νου». Η ικανότητα να κατανοεί κάποιος την ψυχική κατάσταση των άλλων, η οποία πολλές φορές δεν είναι άμεσα εμφανής, όπως για παράδειγμα, να αναγνωρίσει ότι οι άνθρωποι μπορεί να εκφράζουν ένα συγκεκριμένο συναίσθημα, αλλά να νιώθουν κάτι εντελώς διαφορετικό και να συνάγει συμπεράσματα που σχετίζονται με μελλοντικές αντιδράσεις και συμπεριφορές των άλλων. Για να γίνουν αυτές οι προβλέψεις είναι απαραίτητη προϋπόθεση να έχει ο παρατηρητής ακέραιη τη «θεωρία του νου» (Premack & Woodruff 1978, Zoll, C., & Enz, S. 2010).

4 Θεωρία του νου (Theory of mind)

Κάθε άτομο που μπορεί να καταλογίζει τις ψυχικές καταστάσεις στον εαυτό του και στους άλλους έχει μια «θεωρία του νου». Πρόκειται για ένα σύστημα συμπερασμάτων αυτού του είδους, όπου σωστά αναφέρεται ως θεωρία, επειδή στην πραγματικότητα τέτοιου είδους καταστάσεις δεν είναι δυνατόν να παρατηρηθούν άμεσα και αυτό το σύστημα χρησιμοποιείται για να κάνει προβλέψεις για τη συμπεριφορά των άλλων (Premack, D., & Woodruff, G. 1978).

Η θεωρία του νου φαίνεται να είναι μια γνωστική ικανότητα. Οι άνθρωποι, στις κοινωνικές τους επαφές χρησιμοποιούν μια ποικιλία «σημάτων» όπως η έκφραση του προσώπου, η στάση του σώματος, ο τόνος της φωνής για να προβλέψουν τη συμπεριφορά των άλλων. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν απαντούν απλά στη συμπεριφορά των άλλων, όπως γίνεται στην περίπτωση των ζώων, που αναγνωρίζουν την απειλητική στάση σώματος των άλλων ζώων και αμύνονται. Αντίθετα πρέπει να ανταποκριθούν και στις νοητικές καταστάσεις των άλλων ανθρώπων: τη γνώση, τις προθέσεις τους, τις πεποιθήσεις και τις επιθυμίες. Αυτή η ικανότητα να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με την ψυχοσυναισθηματική κατάσταση των άλλων έχει ονομαστεί «θεωρία του νου» (Premack & Woodruff, 1978, Wellman, 1990).

Η γνωστική αυτή ικανότητα έχει διαβαθμίσεις και βασίζεται στην ικανότητα των ανθρώπων να εμπλέκονται σε περίπλοκες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Αναπτύσσεται σε διαφορετικά στάδια, τα οποία μπορούν να μετρηθούν με ειδικά τεστ κοινωνικής κρίσης αυξανόμενης δυσκολίας. Τα άτομα με σύνδρομο Asperger, αποδίδουν καλά σε απλούστερα τεστ της «θεωρίας των νου», ενώ δείχνουν ελλείμματα σε πιο προηγμένες αναπτυξιακά δοκιμασίες. Η Θεωρία του νου παρουσιάζει ενδείξεις κλιμακωτής διαβάθμισης, με τον ίδιο τρόπο όπως και η γλώσσα. 1) Μπορεί δηλαδή να έχει μειωθεί επιλεκτικά σε αναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός, ενώ άλλες γνωστικές λειτουργίες να μην έχουν επηρεαστεί. (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Μπορεί να μην έχει επηρεαστεί επιλεκτικά, ενώ άλλες γνωστικές λειτουργίες να έχουν εξασθενήσει, όπως για παράδειγμα στο σύνδρομο

Down και Williams). Η χρήση της θεωρίας του νου είναι επίσης ταχεία, αυτόματη και δεν απαιτεί μεγάλη προσπάθεια προσοχής. 4) Είναι καθολική και έχει μια συγκεκριμένη και προκαθορισμένη αναπτυξιακή ακολουθία (Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. 1985., Stone V., Baron-Cohen S., Knight R, 1998).

Η δομή μηχανισμού της Θεωρίας του μυαλού μπορεί να διευκρινιστεί εξετάζοντας τι συμβαίνει σε κάθε αναπτυξιακό στάδιο, αλλά και τι συμβαίνει όταν υπάρχει διακοπή (μπλοκάρισμα) σε συγκεκριμένα αναπτυξιακά στάδια. Η Θεωρία του νου εκδηλώνεται αρχικά ως «από κοινού προσοχή» και πρωτοεμφανίζεται περίπου στο 18^ο μήνα από τη γέννηση ενός παιδιού. Σ' αυτή την ηλικία το παιδί είναι σε θέση όχι μόνο να καταλάβει αυτό που βλέπει ένα άτομο, αλλά να εστιάσει την προσοχή του από κοινού μ' αυτό το άτομο στο ίδιο αντικείμενο. Αυτό επιτυγχάνεται όταν το παιδί κινητοποιήσει κάποιον, μέσω του βλέμματος (κοίταγμα), ή δείχνοντας ή μέσω επισήμανσης άλλων λεκτικών και μη λεκτικών ενδείξεων. Στα πρωτοεμφανιζόμενα στάδια της κατάδειξης, το παιδί δείχνει προκειμένου να επιστήσει την προσοχή των ενηλίκων σε αντικείμενα, που το ίδιο θέλει να τραβήξει την προσοχή τους. Τα παιδιά που είναι στο φάσμα του αυτισμού δεν καταφέρνουν ούτε να εστιάσουν την προσοχή τους, ούτε να δείξουν. Συνήθως δεν κοιτάζουν αυτό που οι άλλοι άνθρωποι κοιτάζουν, ή δε δείχνουν προκειμένου να τραβήξουν την προσοχή των ενηλίκων σε πράγματα που τους ενδιαφέρουν. Το επόμενο στάδιο στην ανάπτυξη της Θεωρίας του νου είναι αυτό στο οποίο τα παιδιά υποκρίνονται ρόλους της πραγματικής ζωής και είναι σε θέση να διαχωρίσουν την προσποίηση από την πραγματικότητα. Μεταξύ 18 και 24 μηνών, τα παιδιά αρχίζουν να κατανοούν την ψυχική κατάσταση της «προσποίησης»

Επίσης, από την ηλικία των 2 ετών, τα παιδιά φαίνεται να έχουν έναν σταθερό έλεγχο της ψυχικής κατάστασης της επιθυμίας. Μεταξύ των ηλικιών 3 και 4 ετών τα παιδιά αναπτύσσουν την ικανότητα της εσφαλμένης πεποίθησης (Gopnik & Astington, 1988; Johnson & Wellman, 1980). Αρχίζουν να καταλαβαίνουν ότι οι άλλοι άνθρωποι δεν μπορούν να γνωρίζουν όλα τα πράγματα που ξέρουν και ως εκ τούτου, οι άλλοι μπορεί να κατέχουν ψευδείς πεποιθήσεις. Αντίστοιχες δοκιμασίες ψευδούς πεποίθησης μπορούν να μετρήσουν την ικανότητα των παιδιών να κατανοήσουν ότι ένα άλλο άτομο μπορεί να έχει εσφαλμένη πεποίθηση. Αυτές οι δοκιμασίες δείχνουν ότι τα παιδιά μπορεί να εκπροσωπούν τις ψυχικές καταστάσεις των άλλων, ή τις

πεποιθήσεις των άλλων, παρά τη φυσική κατάσταση του κόσμου ή τη δική τους γνωστική κατάσταση.

Στην ηλικία των 6 και 7 ετών, αρχίζουν να καταλαβαίνουν ότι οι άλλοι άνθρωποι μπορούν επίσης να αντιπροσωπεύουν ψυχικές καταστάσεις και περνούν σε ένα δεύτερο επίπεδο της εσφαλμένης πεποίθησης, προσπαθώντας να κατανοήσουν όχι μόνο την πεποίθηση κάποιου για μια κατάσταση, αλλά και την εσφαλμένη πεποίθηση που μπορεί να έχει κάποιος για τα πιστεύω του άλλου.

Η Θεωρία του νου μπορεί να διακοπεί σε ορισμένα από αυτά τα αναπτυξιακά στάδια. Τα παιδιά με ΔΦΑ που δεν παρουσιάζουν την από «κοινού προσοχή, την κατάδειξη» ίσως να μην αναπτύξουν ποτέ αυτές τις ικανότητες της θεωρίας του νου. Τα παιδιά με ΔΦΑ, επίσης, υπολείπονται στο παιχνίδι προσποίησης (συμβολικό παιχνίδι). Τα περισσότερα παιδιά δεν καταφέρνουν να αναγνωρίσουν την εσφαλμένη πεποίθηση καθώς και τη δευτέρου επιπέδου εσφαλμένη αντίληψη. Στον αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας μπορεί να καταφέρουν να φτάσουν στο πρώτο επίπεδο των ψευδών πεποιθήσεων, αλλά στη συνέχεια, κατά κανόνα αποτυγχάνουν στο επόμενο υψηλότερο στάδιο. Γενικά οι άνθρωποι με ΔΦΑ, αντιμετωπίζουν δυσκολίες στις νοητικές καταστάσεις που αφορούν τη γνώση και την πεποίθηση.

Αργότερα, μεταξύ 9 και 11 ετών, τα παιδιά αναπτύσσουν περαιτέρω τη θεωρία των ικανοτήτων του νου, όπως να κατανοούν και να αναγνωρίζουν ένα δυσάρεστο κοινωνικό σφάλμα. Ένα δυσάρεστο κοινωνικό συμβάν τυχαίνει όταν κάποιος λέει κάτι που δεν θα έπρεπε να έχει πει, ή δε γνωρίζει ή δεν συνειδητοποιεί ότι δεν πρέπει να το πει. Για να καταλάβει κάποιος ότι συνέβη ένα κοινωνικό ατόπημα πρέπει ταυτόχρονα να παρουσιάζει δύο νοητικές καταστάσεις: Το πρόσωπο που το λέει, δεν ξέρει ότι δεν πρέπει να το πει και αυτός που το ακούει αισθάνεται προσβεβλημένος ή πληγώνεται. Έτσι υπάρχουν και οι δύο συνιστώσες της ενσυναίσθησης και η γνωστική και η συναισθηματική.

5 Ηθική Κρίση (Moral reasoning)

Η ηθική λογική αποτελεί ένα εξελιγμένο στοιχείο της κοινωνικής νόησης που απαιτεί μια ευρεία κατανόηση των κοινωνικών πλαισίων. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι άνθρωποι μερικές φορές χρησιμοποιούν τη θεωρία του νου στην ηθική κρίση. Μια σειρά από πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η σύνδεση μπορεί επίσης να λειτουργήσει και προς την αντίθετη κατεύθυνση: οι ηθικές κρίσεις μπορεί μερικές φορές να χρησιμοποιηθούν στη θεωρία του νου. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες η ηθική κρίση των ανθρώπων στην πραγματικότητα μπορεί να χρησιμεύσει ως συμβολή στη διαδικασία που στηρίζεται στην εφαρμογή της θεωρίας του νου (Knobe J. 2005).

Οι ρίζες της ηθικής υπήρξαν ένα από τα σημαντικότερα σημεία της προσοχής της φιλοσοφίας εδώ και αιώνες. Οι πειραματικοί ψυχολόγοι διερεύνησαν εμπειρικά την ηθική λογική σε παιδιά και ενήλικες στην προσπάθεια να εκτιμήσουν τον αντίκτυπο αυτής της διαδικασίας στην κοινωνική ζωή των ατόμων. (Roberta Fadda et al., 2016).

Ο Piaget (1932) επικεντρώθηκε κυρίως όχι στο τι κάνουν τα παιδιά (δηλ. εάν παραβιάζουν τους κανόνες ή όχι) αλλά σε αυτό που σκέφτονται. Με άλλα λόγια ενδιαφέρθηκε για την ηθική συλλογιστική των παιδιών. Σύμφωνα με τη θεωρία του υπάρχουν τρία στάδια ηθικής ανάπτυξης. Στο πρώτο, το παιδί εξακολουθεί να μαθαίνει κινητικές και κοινωνικές δεξιότητες και δεν ασχολείται με την ηθική. Στο δεύτερο στάδιο, το παιδί επιδεικνύει έναν άνευ όρων σεβασμό των κανόνων και υποταγής στην εξουσία. Στο τελευταίο στάδιο, το παιδί αναγνωρίζει ότι οι κανόνες αυτοί είναι αυθαίρετοι και μπορούν να αλλάξουν με ομαδική συναίνεση. Οι προθέσεις αυτού που δρα (και όχι μόνο οι συνέπειες της δράσης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την κρίση της ηθικής μιας πράξης.

Ο Piaget διαπίστωσε ότι οι ιδέες των παιδιών σχετικά με τους κανόνες, τις ηθικές κρίσεις και την τιμωρία τείνουν να αλλάζουν καθώς μεγαλώνουν. Έτσι, όπως υπάρχουν τα στάδια της γνωστικής ανάπτυξης των παιδιών, υπάρχουν και τα στάδια για την ηθική τους ανάπτυξη (Piaget, J. 1932, McLeod, S. A. 2015). Ο Piaget (1932) μελέτησε τις ψυχολογικές ρίζες της ηθικής κρίσης στα παιδιά χρησιμοποιώντας ηθικά

διλήμματα, στα οποία οι απαντήσεις διέφεραν ως προς δύο συνιστώσες: ως προς τη γνωστική διάσταση (πρόθεση) και μία συναφή διάσταση (συνέπεια). Ο Piaget (1932) απέδειξε ότι τα παιδιά ηλικίας έως έξι ετών χρησιμοποιούν τις συνέπειες και όχι την πρόθεση για να κρίνουν την ενοχή σε τέτοια διλήμματα, γι' αυτό θεωρούν ότι η υπακοή στον ηθικό κανόνα είναι πιο σημαντική από τις προθέσεις. Ο Piaget ονόμασε αυτή τη φάση ως στάδιο της «ετερόνομης ηθικής», η οποία είναι γνωστή και ως ηθικός ρεαλισμός, όπου η ηθική επιβάλλεται από έξω. Κατά το στάδιο αυτό, τα παιδιά θεωρούν τους ηθικούς κανόνες αμετάβλητους που απαιτούν αυστηρή υπακοή. Το στάδιο αυτό καθορίζεται μεταξύ 6-9 ετών περίπου. Στο επόμενο στάδιο ανάπτυξης, περίπου στο τέλος των σχολικών ετών, τα παιδιά βλέπουν τους κανόνες ως ευέλικτους που σχετίζονται με κοινωνικές αρχές που ποικίλλουν ανάλογα με τις προθέσεις και τα κίνητρα των ανθρώπων. Αυτό το στάδιο ονομάζεται στάδιο «αυτόνομης ηθικής», στο οποίο οι ηθικές παραβάσεις κρίνονται λαμβάνοντας υπόψη το προθέσεις πίσω από τις ενέργειες των ανθρώπων και καθορίζει τις ηλικίες μεταξύ 9-10 ετών. (Piaget., 1932, Roberta Fadda et al., 2016).

Η ηθική κρίση μελετήθηκε αρχικά από την Kohlberg μέσα από τη «θεωρία της γνωστικής, ηθικής ανάπτυξης». Ο Kohlberg στη θεωρία του τόνισε τη γνωστική βάση της ηθικής κρίσης και τη σχέση της με την ηθική δράση. Η θεωρία του έχει γίνει η πιο δημοφιλής και δοκιμασμένη θεωρία της ηθικής συλλογιστικής και παραμένει μεταξύ των πιο αναφερόμενων έργων στη σύγχρονη συμπεριφορική επιστήμη (Kohlberg και Kohlberg. L. Levine, C., & Hewer, A. 1983, Trevino L., 1992, 2013). Παρουσίασε μια σειρά από υποθετικά ηθικά διλήμματα και ζήτησε από τους συμμετέχοντες να κρίνουν εάν η συμπεριφορά του πρωταγωνιστή σε αυτές τις υποθετικές προβληματικές καταστάσεις ήταν σωστή ή λάθος, και να εξηγήσουν τις αποφάσεις τους. Στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης η ηθική συλλογιστική αξιολογείται μέσω της ανάλυσης των αφηγήσεων που προκύπτουν. Η θεωρία του βασίζεται στα στάδια ανάπτυξης του J. Piaget (1932), για την ηθική ανάπτυξη των παιδιών. Ο Piaget αμφισβήτησε την κοινωνική επιρροή στην ηθική, αλλά τη θεώρησε ως γνωστική και αναπτυξιακή διαδικασία, μέσω του ενεργού εποικοδομητικού ρόλου του παιδιού και μέσω της αλληλεπίδρασής του με το κοινωνικό περιβάλλον. Η Ηθική ανάπτυξη επέρχεται μέσα από στάδια, τα οποία είναι μοναδικά και διαφορετικά μεταξύ τους. Τα παιδιά μπορούν να καταλάβουν όλα τα στάδια που είναι κάτω από αυτό που

βρίσκονται, αλλά δεν μπορούν να καταλάβουν κανένα στάδιο πάνω από αυτούς, μέχρι να είναι έτοιμα. Τα κύρια στοιχεία της θεωρίας του, συνοψίζονται στα εξής: (1) η ηθική κρίση έχει μια γνωστική βάση, (2) τα στάδια αντιπροσωπεύουν ποιοτικές διαφορές στο τρόπο σκέψης, είναι ιεραρχικά και αποτελούν ολοκληρωμένα συστήματα σκέψης, όπου το καθένα αντιπροσωπεύει ένα δομημένο σύνολο, (3) τα άτομα αναπτύσσονται μέσω μιας αναλλοίωτης ακολουθίας που είναι τα στάδια; (4) τα άτομα προτιμούν την επίλυση προβλημάτων στο υψηλότερο στάδιο που έχουν στη διάθεσή τους (Kohlberg, 1969).

Ο Kohlberg ανέπτυξε έξι στάδια τα οποία χωρίζονται σε τρία επίπεδα ηθικής. Στο προ-ηθικό επίπεδο, θεωρούνται ότι οι κανόνες είναι επιβεβλημένοι και ετεροκαθοριζόμενοι. Οι ηθικές αποφάσεις εξηγούνται και δικαιολογούνται βάσει των συμφερόντων κάποιου άλλου και ιδίως όσον αφορά τις ανταμοιβές, την τιμωρία και την ανταλλαγή εύνοιας. Τα παιδιά στην προσχολική τους ηλικία είναι εγωκεντρικά και οι συνέπειες των πράξεων τους προσδιορίζουν το σωστό ή λάθος. Ο φόβος της τιμωρίας οδηγεί προς τον ηθικό περιορισμό και την ετερονομία, την υποταγή προς την εξουσία. Αυτή η ηθική σταδιακά θα αντικατασταθεί από μια ηθική της συνεργασίας ή αυτονομίας, όπου τα παιδιά αρχίζουν να κατανοούν τις ανάγκες των άλλων και συμπεριφέρονται πιο ηθικά προκειμένου να λάβουν μια ηθική συμπεριφορά ως αντάλλαγμα.

Στο δεύτερο επίπεδο ηθικής (το συμβατικό επίπεδο) το άτομο έχει εσωτερικεύσει τους κοινούς ηθικούς κανόνες της κοινωνίας ή κάποιο τμήμα της, όπως η οικογένεια ή μια ομάδα συνομηλίκων. Αυτό που είναι σωστό εξηγείται με όρους διαβίωσης, ρόλους και τι αναμένεται από τους άλλους, καθήκοντα και υποχρεώσεις, σύμφωνα με τους κανόνες και τους νόμους. Ο συμβατικός ρόλος της συμμόρφωσης, οι διαπροσωπικές σχέσεις του παιδιού παίζουν σημαντικό ρόλο. Μέσω της αλληλεπίδρασης με τους συνομηλίκους και τη γνωστική ανάπτυξη, το παιδί τελικά αρχίζει να βλέπει την ηθική ως αναγκαιότητα του κοινωνικού συστήματος και οι κανόνες θεωρούνται ως αμοιβαία επωφελείς. Το παιδί γίνεται πιο αυτόνομο και εξαρτάται λιγότερο από εξωτερικούς επιβεβλημένους κανόνες (Kohlberg, L. Levine, C., & Hewer, A. 1983, Trevino L., 1992, 2013).

Στο τρίτο επίπεδο, το μετα-συμβατικό, το άτομο έχει πέρα από την ταύτιση με τις προσδοκίες των άλλων, δημιουργείται η «Ηθική του εαυτού», οι αποδεκτές ηθικές

αρχές. Η ηθική υιοθετεί μια πιο κοινωνική όψη. Εξακολουθεί να δίνεται έμφαση στους νόμους και τους κανόνες επειδή αυτοί αντιπροσωπεύουν το κοινωνικό συμβόλαιο. Αναγνωρίζει ότι ορισμένοι νόμοι είναι καλύτεροι από κάποιους άλλους. Εξετάζει τη δυνατότητα αλλαγής του νόμου για κοινωνικά χρήσιμους σκοπούς. Μερικές φορές αυτό που είναι ηθικό για κάποιον, δεν είναι και νόμιμο και το αντίστροφο. Στο στάδιο έξι, το άτομο είναι καθοδηγούμενο από τις προσωπικές του επιλεγμένες ηθικές αρχές της δικαιοσύνης και τα δικαιώματα των ανθρώπων. Ωστόσο ο άνθρωπος ακολουθεί τους νόμους, αλλά σε αυτό το στάδιο βιώνει μια σύγκρουση, στην προσπάθειά του να βγάλει νόημα μεταξύ της ηθικής και της νομιμότητας (Kohlberg, L. Levine, C., & Hewer, A. 1983, Trevino L., 1992, 2013, Shulman C., et al, 2012).

6 Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε Παιδιά με Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

Το επίκεντρο της παρούσας έρευνας εστιάζει στις γνωστικές και συναισθηματικές αυτές διαδικασίες όπως η ενσυναίσθηση και η ηθική κρίση, που διέπουν την κοινωνική λειτουργία και προσαρμοστικότητα των ανθρώπων, συγκρίνοντας την κατανόηση των συναισθημάτων και των κοινωνικών κανόνων σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Οι ομάδες των παιδιών που επικεντρώνεται η μελέτη είναι παιδιά σχολικής ηλικίας με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού υψηλής λειτουργικότητας (ΔΦΑ-ΥΛ)/Σύνδρομο Asperger (ΣΑ), Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες.

Όπως φαίνεται μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η ενσυναίσθηση, συνεπάγεται μια κοινή διαπροσωπική εμπειρία και εμπλέκεται σε πολλές πτυχές της κοινωνικής γνώσης, ιδίως της προκοινωνικής συμπεριφοράς, την ηθική και τη ρύθμιση της επιθετικότητας (J. Decety 2010). Μεταξύ των ψυχολογικών διαδικασιών που είναι η βάση για ένα μεγάλο μέρος της κοινωνικής αντίληψης και της ομαλής κοινωνικής αλληλεπίδρασης, η ενσυναίσθηση παίζει βασικό ρόλο. Η ανταπόκριση που σχετίζεται με την ενσυναίσθηση, συμπεριλαμβανομένης της φροντίδας και της συμπαθητικής ανησυχίας, θεωρείται ότι μπορεί να παρακινήσει την κοινωνική συμπεριφορά, να εμποδίσει την επιθετικότητα και να ανοίξει το δρόμο για την ηθική συλλογιστική (Eisenberg & Eggum, 2009). Ωστόσο τα παιδιά με αναπτυξιακές διαταραχές όπως Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού και ΔΕΠΥ και σε μικρότερο βαθμό τα παιδιά με Μαθησιακές δυσκολίες, φαίνεται ότι παρουσιάζουν ελλείμματα ως προς την ενσυναίσθητική τους ανταπόκριση και ανησυχία για τα συναισθήματα και την ευημερία των άλλων, καθώς και έλλειψη μετάνοιας και ενοχής, τα οποία δυσχεραίνουν την ομαλή προσαρμογή τους και αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη, επιθετικών και κοινωνικά μη αποδεκτών συμπεριφορών (de Wied et al., 2006, J. Decety 2010).

7 Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ)

Η Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού ΔΦΑ αποτελεί μια σοβαρή νευροαναπτυξιακή διαταραχή, με ελλείμματα στην κοινωνική επικοινωνία και περιορισμένα συμφέροντα, ως βασικά συμπτώματα. Τα παιδιά με ΔΦΑ αναφέρεται ότι αντιμετωπίζουν δυσκολία στην προσαρμογή και στις αλλαγές. Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα νευροαναπτυξιακών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση, ελλείμματα στη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία, και περιορισμένα ενδιαφέροντα /επαναλαμβανόμενες και στερεότυπες συμπεριφορές (Corbett B et al.,2008, Kanner 1943). Η περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών της ΔΦΑ ως ελλείμματα κοινωνικής επικοινωνίας και επαναλαμβανόμενες και ασυνήθιστες αισθητηριακές- κινητικές συμπεριφορές δεν άλλαξε ουσιαστικά από την πρώτη περιγραφή που γίνεται από τον Kanner το 1943 (Kanner 1943, Lord C. et al., 2018). Ωστόσο, ο αυτισμός θεωρείται τώρα ως ένα φάσμα που μπορεί να κυμαίνεται από πολύ ήπια, έως σοβαρή διαταραχή. Ωστόσο, πολλά (αλλά όχι όλα) άτομα με ΔΦΑ χρειάζονται δια βίου κάποιου είδους υποστήριξη (Lord C. et al., 2018). Τα συμπτώματα του αυτισμού αρχίζουν από τη βρεφική ηλικία, ωστόσο η διάγνωση εξαρτάται κυρίως από την αναγνώριση των χαρακτηριστικών κλινικών σημείων που εμφανίζονται συνήθως έως την ηλικία των 3 ετών.

Οι προοπτικές για πολλά άτομα με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού είναι σήμερα πιο ενθαρρυντικές από ό, τι πριν από 50 χρόνια. Οι περισσότεροι άνθρωποι με τη διαταραχή είναι σε θέση να μιλούν, να διαβάζουν και να ζουν στην κοινότητα και όχι σε ιδρύματα, και μερικοί θα είναι σε ένα μεγάλο βαθμό απαλλαγμένοι από τα συμπτώματα της διαταραχής ως την ενηλικίωσή τους. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ατόμων με αυτισμό δεν θα εργάζονται πλήρως ή δε θα είναι σε θέση να ζουν ανεξάρτητα. Η γενετική και η νευροεπιστήμες έχουν εντοπίσει σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά χωρίς ιδιαίτερα πρακτικά όφελος ακόμα (Lord C. et al., 2018)

Ο προσδιορισμός των βιολογικών δεικτών του αυτισμού έχει μεγάλη σημασία, γιατί οι δείκτες θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση της διαταραχής, να προσδιορίσουν ιδιαίτερους βιολογικούς στόχους για τη θεραπεία και να χρησιμοποιηθούν σε γενετικές μελέτες. Ο αυτισμός είναι μια αναπτυξιακή

διαταραχή με βιολογική βάση ωστόσο η διάγνωση τίθεται με συμπεριφορικά κριτήρια. (Harpe F and Frith U, 1996)

Οι κυριότερες τάσεις έρευνας στις ΔΦΑ είναι σε τρία επίπεδα, βιολογίας, συμπεριφοράς και γνωστικής λειτουργίας. Οι γνωστικές θεωρίες είναι σημαντικές για την νευροψυχολογία, η οποία αποσκοπεί στο να κατανοήσει τις σχέσεις μεταξύ των ανωμαλιών στην εγκεφαλική λειτουργία και των συμπτωμάτων της συμπεριφοράς. Η έρευνα στο καθένα από τα τρία επίπεδα δεν προσφέρει ολοκληρωμένα συμπεράσματα. Στο βιολογικό επίπεδο, υπάρχουν έντονα αποδεικτικά στοιχεία για τους γενετικούς παράγοντες, αν και ο μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος (Harpe F and Frith U. 1996).

7.1 Συμπτώματα και Διαγνωστικά κριτήρια

Αν και τα άτομα με ΔΦΑ διαφέρουν πολύ μεταξύ τους, ως προς την ένταση και ποιότητα των συμπτωμάτων, η διαταραχή έχει βασικά ελλείμματα στους δύο τομείς: στην κοινωνική επικοινωνία και στη συμπεριφορά, με περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες αισθητηριακές - κινητικές συμπεριφορές - ανεξάρτητα από τον πολιτισμό, τη φυλή, την εθνικότητα ή την κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η ΔΦΑ προκύπτει από πρώιμες αλλοιώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη νευρική αναδιοργάνωση (Bauman ML, Kemper TL, 2005, 5 O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M., 2017). Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες, η διάγνωση πρέπει να γίνεται βάσει τη συμπεριφοράς. Το Διαγνωστικό Στατιστικό Εγχειρίδιο Ταξινόμησης των Ψυχικών Διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-5) που δημοσιεύθηκε το 2013 (DSM-5, 2013 5th edn), είχε σαν σκοπό να κάνει τη διάγνωση της ΔΦΑ πιο απλή. Τώρα, η διάγνωση της ΔΦΑ βασίζεται στους δύο τομείς: τα ελλείμματα στην κοινωνικότητα- επικοινωνία και την περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη ή ασυνήθιστη αισθητηριακή συμπεριφορά.

Οι υπότυποι οι οποίοι αναφέρονται στο DSM-IV, όπως το σύνδρομο Asperger και η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη άλλως οριζόμενη, ενοποιούνται τώρα σε μια ενιαία διάγνωση, αυτή της ΔΦΑ. Επιπλέον, το DSM-5 αναγνωρίζει ότι η ΔΦΑ μπορεί να συνυπάρχει με άλλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών διαταραχών π.χ. εύθραυστο X (fragile X) και άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις (π.χ.

ΔΕΠΥ). Για να διαγνωστεί κάποιος με ΔΦΑ, πρέπει να υπάρχουν στοιχεία δυσκολιών, στο παρελθόν ή στο παρόν, σε καθένα από τους τρεις διακριτούς τομείς της κοινωνικής επικοινωνίας, και πρέπει να πληρούν ή να πληρούσαν στο παρελθόν δύο από τα τέσσερα κριτήρια στον τομέα των περιορισμένων, επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών/ αισθητηριακών δυσκολιών (Lord C, Petkova E, Hus V, et al., 2012, Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, et al. 2014).

7.2 Περιγραφικά- Επιδημιολογικά στοιχεία

Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη των ΔΦΑ χρησιμοποιώντας τα κριτήρια των Eisenberg και Kanner (1957) εκτιμούσε ότι η συχνότητα εμφάνισης είναι 4/10.000. Σήμερα, ο επιπολασμός των ΔΦΑ έχει φανεί ότι είναι πολύ μεγαλύτερος και θεωρείται ότι είναι το δεύτερο μετά τη νοητική υστέρηση μεταξύ των πιο κοινών σοβαρών αναπτυξιακών διαταραχών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Μια ανασκόπηση του 2012 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι ο επιπολασμός της ΔΦΑ παγκοσμίως ήταν περίπου 1%, ενώ σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση εκτιμάται ότι ο επιπολασμός είναι περίπου 1,5% στις ανεπτυγμένες χώρες (Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. 2012, Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. 2017, Mandell DS, Barry CL, Marcus SC, et al., 2016).

Το ποσοστό της ΔΦΑ συνεχίζει να αυξάνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με τις αναπτυσσόμενες. Ο επιπολασμός στις ΗΠΑ σχεδόν τριπλασιάστηκε, από 2,7 ανά 1000 το 2000 σε 7,9 ανά 1000 το 2006 (Pedersen A., et al. 2012). Σύμφωνα με τους Christensen D. et al (2016), το ποσοστό καταγραφής της ΔΦΑ για το 2012 στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμήθηκε σε 14,6 ανά 1.000 (ένα στα 68), μεταξύ των παιδιών ηλικίας 8 ετών, το 2014 16,8 ανά 1.000 (ένα στα 59), (Baio J et al. 2018). Το ποσοστό είναι σημαντικά υψηλότερο στα αγόρια ηλικίας 8 ετών (23,6 ανά 1.000) σχετικά με τα κορίτσια (5,3 ανά 1.000), με ένα εύρος μεταβλητότητας, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, τη γεωγραφική περιοχή, τη μαύρη-λευκή φυλή. Η αύξηση των εκτιμήσεων επιπολασμού στις ΗΠΑ τις τελευταίες δεκαετίες πιθανότατα μπορεί να αποδοθεί σε μεγάλο βαθμό στην μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση και στις παρεχόμενες διαγνωστικές υπηρεσίες, καθώς και σε διαφορές στην τεκμηρίωση και τη συμπερίληψη ήπιων περιπτώσεων χωρίς νοητική

αναπηρία (Marcus SC, et al.,2016). Μόνο δύο αυστηρές μελέτες επιδημιολογίας ενηλίκων της ΔΦΑ έχουν γίνει, και οι δύο στο Ηνωμένο Βασίλειο, και παρείχαν επίσης εκτιμήσεις περίπου στο 1%, με πολλούς ενήλικες να μην έχουν λάβει επίσημη διάγνωση ποτέ (Brugha TS, McManus S, Bankart J, et al. 2011, Brugha TS. 2018).

Η αναλογία των φύλων διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητα, με τους άνδρες να επηρεάζονται πιο συχνά. Οι άνδρες επικρατούν με αναλογία 3 - 1 και 5 - 1. Παρά το γεγονός ότι οι ΔΦΑ μπορούν να εμφανιστούν σε όλα τα επίπεδα νοημοσύνης, τα τρία τέταρτα των ατόμων με ΔΦΑ έχουν επίσης νοητική υστέρηση (δηλαδή IQ κάτω από 70). Η επιληψία είναι παρούσα περίπου στο ένα τρίτο όλων των περιπτώσεων, καθώς και μια σειρά από διαφορετικές ιατρικές καταστροφές έχουν συσχετιστεί περιστασιακά με τη ΔΦΑ (Newschaffer C, et al, 2007).

7.3 Συνυπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές στη ΔΦΑ

Στη ΔΦΑ οι πρώτες ανησυχίες αφορούν συνήθως γλωσσικές και κινητικές δυσκολίες ενώ συχνά η ΔΦΑ συνυπάρχει με αναπτυξιακή και/ή νοητική υστέρηση. Το DSM-5 αναγνωρίζει αυτήν την πολυπλοκότητα επιτρέποντας πολλαπλές διαγνώσεις, όπως η ΔΦΑ και ΔΕΠΥ. Η ΔΕΠΥ είναι η πιο κοινή συννοσηρή διαταραχή στα άτομα με ΔΦΑ. (Simonoff E et al., 2008) και επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα σε παιδιά με ΔΦΑ που έχουν μέσο φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης ή νοητική υστέρηση (Franke B et al., 2016). Το στρες και το άγχος σε διάφορες μορφές, όπως το κοινωνικό άγχος, γενικευμένο άγχος, ή το άγχος αποχωρισμού σε μικρότερα παιδιά καθώς και οι φοβίες - συνυπάρχουν επίσης σε πολλά παιδιά με ΔΦΑ. Το άγχος και η κατάθλιψη είναι πιο συχνές διαταραχές ή οι πιο άμεσα ορατές (Franke B et al., 2016). Η ευερεθιστότητα και η επιθετικότητα είναι επίσης πιο συχνές στη ΔΦΑ (25%) από ό, τι σε άλλες αναπτυξιακές διαταραχές, αν και παρουσιάζονται με πολλές διαφορετικές μορφές, από σωματική επιθετικότητα στα πολύ μικρά παιδιά, ή ως λεκτική επιθετικότητα στους ενήλικες (Hill AP et al., 2014).

7.4 Πορεία και πρόβλεψη της ΔΦΑ

Από τις μελέτες παρακολούθησης έχει αποσαφηνιστεί ότι η ΔΦΑ αποτελεί χρόνια διαταραχή, που αφορά όλη τη ζωή του ατόμου. Από την έρευνα προκύπτει ότι καλύτερη πρόγνωση και προσαρμογή έχουν τα άτομα με υψηλότερο δείκτη νοημοσύνης καθώς και η ύπαρξη και ο βαθμός λεκτικής επικοινωνίας μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Το μεγαλύτερο όφελος, μέχρι και την ενηλικίωση επιτυγχάνεται από παιδιά που έχουν αρχίσει να σημειώνουν πρόοδο στη γλώσσα και έχουν περίπου στο μέσο όρο μη λεκτικές δεξιότητες έως την ηλικία των 3 ετών (Pickles A, Anderson DK, Lord C. 2014). Οι αλλαγές στη γλώσσα μετά την ηλικία των 5 ετών τείνουν να είναι γραμμικές. Οι αλλαγές πριν από αυτήν την ηλικία μπορεί να επιτύχουν σημαντικές μετατοπίσεις στην πορεία και εξέλιξη της ΔΦΑ, που έχουν ως αποτέλεσμα την κάλυψη συνολικά του μέσου όρου της ηλικιακής ομάδας τους. Αντίθετα αυτοί που δεν τα καταφέρνουν, χαρακτηρίζονται ως άτομα με νοητική αναπηρία (Pickles A, Anderson DK, Lord C. 2014).

Οι εκτιμήσεις για τη λειτουργία των ενηλίκων και την ανεξαρτησία τους ποικίλλουν ανάλογα με το επίπεδο ικανότητας και τον τύπο των εκπαιδευτικών παροχών. Η προσαρμογή στην ενήλικη ζωή μπορεί να κυμαίνεται από φτωχή έως ένα καλό επίπεδο σε άτομα με σχεδόν φυσιολογικό δείκτη νοημοσύνης, αλλά τείνει να είναι πολύ κακή γι' αυτούς που έχουν Δείκτη Νοημοσύνης (ΔΝ) κάτω από 50. Η προβλεψιμότητα για την έκβαση των ενηλίκων όσον αφορά την ανεξαρτησία και τα μειωμένα συμπτώματα, σχετίζεται με τις προσαρμοστικές τους δεξιότητες κατά την παιδική τους ηλικία. Μέχρι την ηλικία των 9 ετών, η φιλία και η ικανότητα συσχέτισης με συνομηλικούς, συχνά συνδέεται με την πρόσβαση σε ολοκληρωμένα προγράμματα σχολείου, όπου προβλέπει την πορεία και την πρόοδο του ατόμου ως την ενηλικίωσή του (Jones RM, Pickles A, Lord C. 2017). Σε μια διαχρονική μελέτη (Anderson DK., et al.2014) φάνηκε ότι η συμμετοχή των γονιών σε έγκαιρη πρώιμη παρέμβαση για παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 3 ετών, προέβλεπε με συνέπεια πιο θετικά αποτελέσματα για τους ενήλικες όσον αφορά την αύξηση του ΔΝ, την επίτευξη στόχων και τις προσαρμοστικές δεξιότητες, τόσο σε αυτούς που είχαν λιγότερες, όσο και σε αυτούς που είχαν περισσότερες γνωστικές ικανότητες. Η έκβαση αυτή ωστόσο,

θα μπορούσε να αντανακλά και το κίνητρο των γονέων, τους διαθέσιμους πόρους, όσο και τη θεραπευτική παρέμβαση (Anderson DK, Liang JW, Lord C. 2014).

8 ΔΦΑ Υψηλής Λειτουργικότητας και Σύνδρομο Asperger

Ο Hans Asperger (1906-1980), ένας Αυστριακός γιατρός, περιέγραψε για πρώτη φορά μια ομάδα παιδιών με ξεχωριστά ψυχολογικά χαρακτηριστικά ως «αυτιστικούς ψυχοπαθείς» το 1938, αρκετά χρόνια πριν από τη γνωστή δημοσίευση του Leo Kanner το 1943 για τον αυτισμό. Το 1944, ο Asperger δημοσίευσε μια περιεκτική μελέτη για το θέμα, η οποία υποβλήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Βιέννης το 1942 ως δική του μεταδιδακτορική διατριβή. Ωστόσο καταφέρνει να βρει διεθνή αναγνώριση τη δεκαετία του 1980. Από τότε, ο όρος «σύνδρομο Asperger» κέρδιζε όλο και περισσότερο έδαφος σε αναγνώριση της εξαιρετικής συμβολής του στη σύλληψη της κατάστασης (Herwig Czech 2018). Ο όρος αναφέρεται σε μια ομάδα παιδιών με μειωμένη ικανότητα κοινωνικής αλληλεπίδρασης και επικοινωνίας. Το όνομα αυτής της διαταραχής σήμερα είναι το σύνδρομο Asperger το οποίο ανήκε στη διαγνωστική κατηγορία της διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής σύμφωνα με το DSM -IV, και το ICD-10 (G Bjrklund, 1998) και το οποίο εξαιρέθηκε από το DSM-5. Στο σύνδρομο Asperger δεν υπάρχει ιστορικό γλωσσικής ή νοητικής καθυστέρησης, σε αντίθεση με την ήπια ή υψηλής λειτουργικότητας ΔΦΑ στην οποία μπορεί να υπάρχει ιστορικό γλωσσικής καθυστέρησης (Chr Anomitri, Η Lazaratou 2017). Ο όρος ΔΦΑ Υψηλής Λειτουργικότητας (ΔΦΑ-ΥΛ), τίθεται όταν ένα άτομο πληροί τα κριτήρια για τον αυτισμό, ωστόσο ο δείκτης νοημοσύνης και η λειτουργικότητα βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα άτομα με ΔΦΑ ΥΛ μπορεί να έχουν ιστορικό γλωσσικής καθυστέρησης στην προσχολική ηλικία.

Στα άτομα με ΔΦΑ-ΥΛ ή σύνδρομο Asperger η γλωσσική και η γνωστική ανάπτυξη δεν χαρακτηρίζεται από μια συνολική καθυστέρηση, αλλά συνήθως από μεμονωμένες-ειδικές διαφοροποιήσεις σε ορισμένους τομείς όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες. Η κλινική εικόνα είναι πολύ ετερογενής και ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και τις ψυχιατρικές συννοσηρότητες. Ο έλεγχος, η διάγνωση και η

εξειδικευμένη θεραπεία δεν διευκολύνονται από την ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων (Mirkonvic B., Gérardin P.,2019). Η καθυστερημένη διάγνωση έχει σημαντικό αντίκτυπο στον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης και κακής ποιότητας ζωής. Ωστόσο, στην ενηλικίωση ή στην εφηβεία, ορισμένες καταστάσεις, χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, το γνωστικό προφίλ ή ορισμένες συννοσηρότητες, υποδηλώνουν την υπόθεση μιας διαταραχής φάσματος αυτισμού τύπου Asperger. Ο συστηματικός έλεγχος των κλινικών καταστάσεων σε διαφορετικές ηλικίες της ζωής, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον έλεγχο και την παραπομπή των ασθενών σε εξειδικευμένους κλινικούς για διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία (Mirkonvic B., Gérardin P.,2019).

Τα παιδιά με ΔΦΑ υψηλής λειτουργικότητας ή σύνδρομο Asperger έχουν εξ'ορισμού υψηλότερες γνωστικές ικανότητες, και μια φυσιολογική ή ανώτερη νοημοσύνη. Πολλά από αυτά, κατακτούν το μηχανισμό ανάγνωσης σε πολύ μικρή ηλικία και έχουν καλές ακαδημαϊκές επιδόσεις. Η λειτουργία της γλώσσας μπορεί να είναι φυσιολογική, ωστόσο υπάρχουν δυσκολίες κατανόησης κοινωνικών καταστάσεων, για παράδειγμα, δεν κατανοούν ένα αστείο, χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να παρακολουθήσουν μια πιο αφηρημένη συζήτηση, ενώ αντιμετωπίζουν δυσκολία σε μια εκ περιτροπής συζήτηση. Συνήθως επαναφέρουν τη συζήτηση σε θέματα δικού τους ενδιαφέροντος. Συχνά μπορεί να γίνονται φλύαροι. Ωστόσο έχουν καλύτερη κοινωνική λειτουργικότητα και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αναζήτησης κοινωνικών αλληλεπιδράσεων, συμμετοχής σε δραστηριότητες και σύναψης φιλικών σχέσεων με άλλους (Khouzam H. et al.2004).

Στις κοινωνικές τους επαφές τα πηγαίνουν καλύτερα με τους ενήλικες από ό,τι με τους συνομήλικους και έχουν δυσκολία στη διατήρηση των κοινωνικών σχέσεων. Η κοινωνική αυτή δυσκολία προσαρμοστικότητας είναι αποτέλεσμα της γνωστικής κυρίως δυσλειτουργίας του ατόμου να κατανοήσει τις νοητικές καταστάσεις, όπως πεποιθήσεις, προθέσεις, επιθυμίες στους άλλους αλλά και στον εαυτό του. Παρατηρούνται ελλείμματα στο συμβολικό παιχνίδι, σε πραγματολογικό επίπεδο και στις δραστηριότητες που προϋποθέτουν φαντασία και ενσυναίσθηση που είναι φτωχή. (BaronCohen,1988). Τέλος τα άτομα με ΔΦΑ παρουσιάζουν ελλείμματα στη «θεωρία του νου» η οποία αποτελεί έμμεση γνωστική ικανότητα και αφορά την ικανότητα να αναγνωρίζουν την ύπαρξη ψυχικών καταστάσεων και στη συνέχεια,

χρησιμοποιώντας αυτή τη γνώση να εξηγήσουν και να προβλέψουν τη συμπεριφορά ενός άλλου ατόμου (Ami Klin., 2000, Bauminger, N., & Kasari, C. Bowler, D. M. 1999).

9 Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με ΔΦΑ

Τα πρόσφατα στοιχεία των ερευνών δείχνουν ότι τα άτομα με ΔΦΑ παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα στην ενσυναισθητική τους ικανότητα. Τα άτομα με διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού υψηλής λειτουργικότητας ή σύνδρομο Asperger στις μετρήσεις με ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς σημειώνουν χαμηλότερα σκορ «Ενσυναίσθησης» από το γενικότερο πληθυσμό. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι οι διαταραχές αυτές κατά μια έννοια αποτελούν μια «Διαταραχή της Ενσυναίσθησης». Πολλές μετρήσεις επιβεβαιώνουν ότι η έλλειψη ενσυναίσθησης, και οι δυσκολίες στην «θεωρία του νου», αποτελούν βασικά ελλείμματα στον αυτισμό. Παρατηρούνται ελλείμματα αναγνώρισης συναισθημάτων όταν αξιολογούνται με διαφορετικούς τρόπους έκφρασης (όπως πρόσωπο, φωνή, σώμα).

Η αναγνώριση συναισθημάτων του προσώπου βελτιώνεται σταδιακά με την ανάπτυξη των παιδιών, τα οποία σταδιακά γίνονται «εμπειρογνώμονες συναισθημάτων» (Fridenson-Hayo et al. 2016). Σε αντίθεση, τα παιδιά και οι ενήλικες με ΔΦΑ δείχνουν μειωμένη προσοχή στο πρόσωπο και στις εκφράσεις του προσώπου. Η τροποποίηση της κατεύθυνσης της προσοχής, συγκεκριμένα στην περιοχή των ματιών του προσώπου έχει σημαντική επίδραση στην αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου στα άτομα με ΔΦΑ. Οι δυσκολίες τους εντοπίζονται κυρίως στο να κρίνουν, να εξηγήσουν, να ερμηνεύσουν ή να προβλέψουν τη συμπεριφορά του άλλου, χωρίς όμως κατά κανόνα την πρόθεση να βλάψουν τους άλλους. Συνήθως δεν αναγνωρίζουν ότι η πρόκληση κακού στον άλλον είναι δική τους υπαιτιότητα, ή δεν καταφέρνουν να βρουν εναλλακτικούς τρόπους δράσης προκειμένου να αποφευχθεί ένα δυσάρεστο γεγονός.

Ο Russell, (1996) αναφέρει ότι θα μπορούσε να προκύψει εξασθένιση στις διαδικασίες καταγραφής της μεταγνωστικής θεωρίας σε άτομα με ΔΦΑ ήδη από το δεύτερο έτος της ζωής. Ανέφερε επίσης, ότι η ανίχνευση εντοπισμού της βλάβης στη μεταγνωστική διαδικασία, θα μπορούσε να επηρεάσει την απόκτηση της θεωρία του

μυαλού (δηλαδή, την ικανότητα να αποδίδεις ψυχικές καταστάσεις στον εαυτό σου και σε άλλους, (Premack & Woodruff, 1978) σε άτομα με ΔΦΑ. Αυτό συμβαίνει γιατί οι νοητικές ικανότητες ελέγχονται κεντρικά από την κατοχή μιας μορφής προ-θεωρητικής αυτογνωσίας που καθιστά δυνατή την παρακολούθηση της εξέλιξης της θεωρίας. Αυτή η ικανότητα υποστηρίζει τις πιο βασικές διαδικασίες, που απαιτούνται για τη θεωρία του νου και ως εκ τούτου τα ελλείμματα σε ένα από τα δύο, μπορεί να συνδέονται στενά με τις διαταραχές στη θεωρία του νου (Russell, 1996, Zalla T., et al., 2015).

Τα άτομα με ΔΦΑ υψηλής λειτουργικότητας ή Asperger μπορούν να περάσουν δοκιμασίες πρώτου και δεύτερου επιπέδου «ανάγνωσης του μυαλού» (mindreading Dahlgren & Trillingsgaard, 1996), αλλά συχνά μπορεί να αποτύχουν σε πιο προηγμένες δοκιμασίες της θεωρίας του νου, που στηρίζονται στην ανίχνευση σαρκασμού, ειρωνείας ή μπλόφας (Happé, 1994). Επίσης συχνά αποτυγχάνουν να εκτιμήσουν τα ακατάλληλα ή άκομψα κοινωνικά σχόλια, δηλαδή δεν αντιλαμβάνονται το κοινωνικό ατόπημα (Zalla T., et al., 2015).

Οι μελέτες επίσης που συγκρίνουν την ηθική και κοινωνική συλλογιστική σε παιδιά με ή χωρίς διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, δείχνουν ότι και οι δύο ομάδες είναι σε θέση να διακρίνουν μεταξύ ηθικής και κοινωνικής παράβασης, με τα τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά να έχουν υψηλότερες ικανότητες ηθικής διάκρισης και να χρησιμοποιούν πιο αφηρημένους κανόνες και επεξηγήσεις στις κρίσεις τους. (Baron-Cohen S., Wheelwright S. 2004). Αντίθετα τα παιδιά με ΔΦΑ φαίνεται να εμμένουν περισσότερο σε άσχετες λεπτομέρειες, οι αιτιολογήσεις των κρίσεών τους είναι φτωχές σε περιεχόμενο και ποιότητα και δείχνουν μειωμένη ικανότητά να επεξεργάζονται περίπλοκες πληροφορίες ως ενιαίο συνεκτικό σύνολο. Σημαντικό ρόλο όμως φαίνεται ότι παίζει και η μεθοδολογική προσέγγιση, καθώς σε μελέτες όπως του Kohlberg's απαιτείται η χρήση ιδιαίτερων γλωσσικών δεξιοτήτων, έτσι ώστε ακόμη και άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας να δυσκολεύονται και να πετυχαίνουν χαμηλά σκορ (Alice P. Jones et al., 2010, S. Wheelwright et al., 2006, Kohlberg. L. 1969, Shulman C., et al., (2012, Turiel, E. 1983, 2008, Tisak, S., Tisak, J., & Goldstein, E. 2006).

10 Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι η πιο συχνή νευροαναπτυξιακή διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία και την ακαδημαϊκή απόδοση (Kamradt, Moman, & Nikolas, 2018). Η συχνότητα εμφάνισης της ΔΕΠΥ διεθνώς κυμαίνεται μεταξύ 5-8% ή 6-12%, ανάλογα με τα κριτήρια, με σημαντικές επιπτώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού, αποτελώντας επίσης μείζον θέμα δημόσιας υγείας. Τα κύρια χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ αφορούν σε ένα σύνολο συμπτωμάτων όπως: η απροσεξία, η υπερκινητικότητα και η παρορμητική συμπεριφορά, τα οποία δε συμβαδίζουν με την ηλικία και το αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού και προκαλούν δυσλειτουργία τόσο στο οικογενειακό, όσο και στο σχολικό και κοινωνικό πλαίσιο. Η πλειοψηφία των ερευνών αναφέρει ότι η συμπτωματολογία της διαταραχής παραμένει και στην ενήλικη ζωή, ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συννοσηρών ψυχιατρικών διαταραχών, όπως οι αγχώδεις διαταραχές, οι διαταραχές του συναισθήματος, εναντιωματική ή παραβατική συμπεριφορά καθώς και η χρήση ουσιών (Akutagawa-Martins GC et al., 2013, *pediatrics*, 2011, Jensen, P. S. et al. 2001).

Από νευροψυχολογική άποψη, η αδράνεια στο σύστημα αναστολής της συμπεριφοράς (παρορμήσεων), το οποίο έχει συνδεθεί με γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με τη ρύθμιση των συναισθημάτων, φαίνεται να αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό της ΔΕΠΥ (Kamradt, Moman & Nikolas, 2018). Αυτή, η φτωχή ανταπόκριση των αναστολών έχει συσχετιστεί με μια, μη ειδική φυσιολογική διέγερση, καθιστώντας το σύστημα αναστολής συμπεριφοράς ιδιαίτερα σημαντικό για τη συσχέτιση μεταξύ δυσλειτουργίας του συστήματος στρες και τη ΔΕΠΥ (King, Barkley, & Barrett, 1998). Μελέτες αναφέρουν εξασθενημένη αντιδραστικότητα του άξονα ΥΥΕ μεταξύ παιδιών με ΔΕΠΥ και παιδιών χωρίς συνοδές διαταραχές (Angeli et al., 2018; Korpa et al., 2017; Ma, Chen, Chen, Liu & Wang, 2010; Isaksson, Nilsson, Nyberg, Hogmark, & Lindblad 2012), που σχετίζεται με πολλά από τα βασικά συμπτώματα της ΔΕΠΥ (Pesonen et al., 2011). Επιπλέον, υπάρχουν αποδεικτικά

στοιχεία για τους συσχετισμούς μεταξύ ΔΕΠΥ και αυτόνομης δυσλειτουργίας στα παιδιά (Imeraj et al., 2012; Robe et al., 2019).

10.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ, σε διεθνές επίπεδο, κυμαίνεται μεταξύ 2-7% με μέσο όρο περίπου 5% και αύξηση με την πάροδο του χρόνου (Sayal, K., 2017). Η ετερογένεια στις μεθοδολογικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται συμβάλλει στις διαφορές των ποσοστών διακύμανσης. Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα παρατηρούμενα ποσοστά επικράτησης, όπως τα διαγνωστικά κριτήρια, η ρύθμιση, ο πληθυσμός που μελετήθηκε, ο τύπος και η σοβαρότητα της διαταραχής και οι συννοσηρές διαταραχές (Sayal, K., 2017, Reale L. and Bonati M., 2018).

Η ΔΕΠΥ όπως οι περισσότερες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, είναι συχνότερη στα αγόρια με αναλογία περίπου 4 έως 6:1. Συναντάται σε όλα τα κοινωνικοοικονομικά επίπεδα και σε όλα τα γεωγραφικά, πολιτισμικά πλαίσια. Η ΔΕΠΥ είναι μια διαταραχή που υποδιαγιγνώσκεται σε αρκετές χώρες και σε πληθυσμιακές ομάδες όπως τα κορίτσια και τα μεγαλύτερα παιδιά (Sayal, K., 2017). Στην Ελλάδα ο εκτιμώμενος επιπολασμός είναι περίπου 8% για τα αγόρια και 3,8% για τα κορίτσια. Ο πιο διαδεδομένος υπότυπος της ΔΕΠΥ είναι ο συνδυασμένος τύπος (3,8%), ακολουθούμενος από τον τύπο της ΔΕΠΥ με απροσεξία (1,7%) και τον υπερκινητικό-παρορμητικό τύπο της ΔΕΠΥ. (0,5%), (Skounti, M. et al. 2010.)

10.2 Διαγνωστικά κριτήρια της ΔΕΠΥ

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ είναι κλινική και τεκμηριώνεται μέσα από αναφερόμενες πληροφορίες, οι οποίες λαμβάνονται από το οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον του παιδιού. Η αξιολόγηση του παιδιού κρίνεται απαραίτητη, χωρίς ωστόσο να επαρκεί από μόνη της προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Οι τρεις τύποι της ΔΕΠΥ, ανάλογα με την κλινική προβολή, συνοψίζονται ως: ο τύπος που προβάλλει κυρίως με υπερκινητικότητα, ο τύπος με κύρια συμπτωματολογία τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και ο μεικτός. (DSM-V, 2013, DSM-IV,2000, pediatrics, 2011, Blondis, Thomas A.; Brown, Kerry A. 2007). Σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση

του DSM-V (2013) για την ταξινόμηση των ψυχιατρικών διαταραχών, οι υπότυποι της διαταραχής της ΔΕΠΥ, έχουν αντικατασταθεί από αντίστοιχες κλινικές παρουσιάσεις.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΕΠΥ σύμφωνα με το DSM-5 παρουσιάζονται ως εξής: Τα άτομα με ΔΕΠΥ εμφανίζουν επίμονα απροσεξία και/ ή υπερκινητικότητα που παρεμβαίνει στην λειτουργικότητα ή την ανάπτυξη:

1. Απροσεξία: Έξι ή περισσότερα συμπτώματα απροσεξίας για παιδιά ως 16 ετών ή πέντε ή περισσότερα συμπτώματα για εφήβους από 17 ετών και για ενήλικες. Τα συμπτώματα απροσεξίας να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 μήνες και να είναι ακατάλληλα για το αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου.

- Συχνά αποτυγχάνει να προσέξει λεπτομέρειες ή κάνει λάθη απροσεξίας στο σχολείο, την δουλειά ή άλλες δραστηριότητες.

- Συχνά δυσκολεύεται να διατηρήσει την προσοχή του σε δραστηριότητες παιχνιδιού. Συχνά δεν φαίνεται να ακούει όταν του απευθύνεις το λόγο.

- Συχνά δεν ακολουθεί οδηγίες και αποτυγχάνει να ολοκληρώσει τις εργασίες του σχολείου, μικροδουλειές ή τα καθήκοντα στην εργασία του.

- Συχνά δυσκολεύεται να οργανώσει καθήκοντα και δραστηριότητες.

- Συχνά αποφεύγει, αντιπαθεί ή είναι απρόθυμος να εκτελέσει καθήκοντα που απαιτούν νοητική προσπάθεια για μακρά χρονική περίοδο (όπως δουλείες του σχολείου ή του σπιτιού).

- Συχνά χάνει πράγματα απαραίτητα για καθήκοντα και δραστηριότητες (π.χ σχολικό υλικό, μολύβια, βιβλία, εργαλεία, πορτοφόλια, κλειδιά, έγγραφα, γυαλιά, κινητά τηλέφωνα).

- Διασπάται εύκολα.

- Ξεχνά συχνά τις καθημερινές δραστηριότητες.

2. Υπερκινητικότητα και Παρορμητικότητα: Έξι ή περισσότερα συμπτώματα απροσεξίας για παιδιά ως 16 ετών ή πέντε ή περισσότερα συμπτώματα για εφήβους από 17 ετών και για ενήλικες. Τα συμπτώματα απροσεξίας να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 μήνες και να είναι ακατάλληλα για το αναπτυξιακό επίπεδο του ατόμου.

- Συχνά κινείται νευρικά ή χτυπά τα χέρια ή τα πόδια ή στριφογυρίζει στην θέση του.

- Συχνά σηκώνεται από το κάθισμά του σε περιστάσεις όπου αναμένεται να παραμείνει καθιστός.
- Συχνά τρέχει γύρω-γύρω ή σκαρφαλώνει σε ακατάλληλες περιστάσεις (οι έφηβοι και οι ενήλικες μπορεί μόνο να νιώθουν ανήσυχοι).
- Συχνά δεν μπορεί να παίξει ή να πάρει μέρος σε δραστηριότητες αναψυχής ήσυχα.
- Συχνά είναι «υπ' ατμόν» και φαίνεται σαν να «κινείται από μηχανή»
- Συχνά μιλά υπερβολικά
- Συχνά «πετάγεται» με μια απάντηση πριν ολοκληρωθεί μια ερώτηση.
- Συχνά δυσκολεύεται να περιμένει τη σειρά του.
- Συχνά διακόπτει ή παρεμβαίνει στη συζήτηση ή τα παιχνίδια

Επιπροσθέτως, πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

Αρκετά από τα συμπτώματα απροσεξίας ή υπερκινητικότητας- παρορμητικότητας να ήταν παρόντα πριν την ηλικία των 12 ετών.

Αρκετά από τα συμπτώματα να είναι παρόντα σε δύο ή περισσότερα πλαίσια (όπως το σπίτι, το σχολείο ή η δουλειά, με φίλους ή συγγενείς, σε άλλες δραστηριότητες).

Να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι τα συμπτώματα παρεμβαίνουν ή ελαττώνουν την ποιότητα της κοινωνικής, σχολικής ή εργασιακής λειτουργικότητας.

Τα συμπτώματα δεν εξηγούνται καλύτερα από άλλη νοητική διαταραχή (όπως η διαταραχή της διάθεσης, η αγχώδης διαταραχή, η αποσυνδεδετική διαταραχή ή μία διαταραχή προσωπικότητας).

Τα συμπτώματα δεν συμβαίνουν μόνο κατά την διαδρομή σχιζοφρένειας ή άλλης ψυχωσικής διαταραχής.

Με βάση τους τύπους των συμπτωμάτων, τρία είδη (παρουσιάσεις) της ΔΕΠΥ μπορεί να προκύψουν:

- Συνδυασμένη Παρουσίαση: Αν αρκετά συμπτώματα τόσο απροσεξίας όσο και υπερκινητικότητας / παρορμητικότητας ήταν παρόντα τους προηγούμενους 6 μήνες
- Κυρίαρχα Απρόσεκτη Παρουσίαση: Αν αρκετά συμπτώματα απροσεξίας αλλά όχι υπερκινητικότητας/ παρορμητικότητας, ήταν παρόντα τους προηγούμενους 6 μήνες.
- Κυρίαρχα Υπερκινητική- Παρορμητική Παρουσίαση: Αν αρκετά συμπτώματα υπερκινητικότητας/ παρορμητικότητας αλλά όχι απροσεξίας, ήταν παρόντα τους

προηγούμενους 6 μήνες. Επειδή τα συμπτώματα μπορεί να αλλάζουν με το χρόνο, η παρουσίαση μπορεί να αλλάξει με το χρόνο

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ είναι αναπτυξιακά, δηλαδή αλλάζουν με τη ηλικιακή ωρίμανση του παιδιού. Φυσιολογικά, η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα μειώνονται σταδιακά με την πάροδο των ετών. Η διάσπαση προσοχής μειώνεται σταδιακά, χωρίς όμως να βρίσκεται σε υποκλινικά επίπεδα και παραμένει κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Συχνά παρατηρείται στα άτομα με ΔΕΠΥ συννοσηρότητα με άγχος, κοινωνικές και συναισθηματικές δυσκολίες στην ζωή τους. Η ΔΕΠΥ στα παιδιά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ατυχήματα στις μικρές ηλικίες, μαθησιακές δυσκολίες, χαμηλή αυτοεκτίμηση και προβλήματα εναντιωματικής και προκλητικής συμπεριφοράς στο σχολείο, ενώ, κατά τη διάρκεια της εφηβείας, αυξάνεται ο κίνδυνος για χρήση ουσιών όπως, κάπνισμα, αλκοόλ (Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. 2007)

Η αιτιολογία της διαταραχής σύμφωνα με τις τελευταίες έρευνες δείχνουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπου αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο για ΔΕΠΥ. Παράγοντες όπως το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη, σχετίζεται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο για ΔΕΠΥ και προβλήματα συμπεριφοράς στο παιδί. Το μικρό βάρος γέννησης, σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για σωματικά και αναπτυξιακά-συμπεριφορικά προβλήματα, μεταξύ των οποίων είναι και η ΔΕΠΥ στη σχολική ηλικία. Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, κατά την προγεννητική περίοδο αλλάζουν τη γονιδιακή έκφραση σε γενετικά ευάλωτα άτομα. Οι ψυχοκοινωνικοί όπως χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο της οικογένειας, ανεργία, ελλιπής γονεϊκή μέριμνα, δεν προκαλούν ΔΕΠΥ αλλά μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα ή να δράσουν επιβαρυντικά στην ανάπτυξη του παιδιού (Becker K, et al., 2010, Brocki K, Fan J, Fossella J., 2008, Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. 2007).

11 Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με ΔΕΠΥ

Οι διαταραχές στη «θεωρία του νου» συνδέονται με την κοινωνική γνώση και τα αμοιβαία ελλείμματα των σχέσεων σε παιδιά με ΔΕΠΥ (Hagai M. et al., 2014). Οι μελέτες που διερευνούν τα γνωστικά-κοινωνικά χαρακτηριστικά των παιδιών με ΔΕΠΥ, όπως η ενσυναίσθηση και η κοινωνική ηθική μπορούν να αναδείξουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους κοινωνικο-γνωστικούς μηχανισμούς που διέπουν τη διαταραχή αυτή και να συμβάλλουν στη αντιμετώπιση των κοινωνικών δυσκολιών που χαρακτηρίζει το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με ΔΕΠΥ. Τα παιδιά με ΔΕΠΥ αξιολογούνται με μικρότερη «ενσυναίσθηση» και μειωμένη ικανότητα στο να λαμβάνουν υπ' όψιν τις απόψεις των άλλων, σε σχέση με τα τυπικά αναπτυσσόμενα παιδιά (Marton I., et al., 2009, Barkley, R. A. 2006).

Σε δοκιμασίες της θεωρίας του νου και σε ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, φαίνεται ότι ο συνδυασμένος τύπος της ΔΕΠΥ σχετίζεται με χαμηλότερα σκορ συγκριτικά με τα παιδιά με ΔΕΠΥ απρόσεκτου τύπου (Hagai M. et al., 2014), ενώ σε άλλη μελέτη, αναφέρεται ότι τα ελλείμματα τους τομείς της εκτελεστικής λειτουργίας και της προσοχής, ευθύνονται για τα ελλείμματα στη θεωρία του του στη ΔΕΠΥ, τα οποία κατά συνέπεια, μπορεί να συμβάλουν στις κοινωνικο-συναισθηματικές τους δυσκολίες (Alison M, 2016). Σε άλλη μελέτη αναγνώρισης συναισθημάτων στο πρόσωπο και ενσυναισθητικής ανταπόκρισης δεν παρουσιάζονται διαφορές μεταξύ των παιδιών με ΔΕΠΥ και των ΤΑ παιδιών, ενώ τα προβλήματα συμπεριφορά επηρεάζουν αρνητικά τις ικανότητές τους για ενσυναίσθηση (Gumustas F et al., 2016).

Τα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια εμφανίζονται με μεγαλύτερη «ενσυναίσθηση». Ωστόσο σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων στα ερωτηματολόγια αυτοαναφερόμενης ενσυναίσθησης, παρόλο που οι γονείς αναφέρουν χαμηλότερη ενσυναίσθηση για τα παιδιά με ΔΕΠΥ. Έτσι είναι πολύ πιθανό τα παιδιά με ΔΕΠΥ να βιώνουν μεγαλύτερη εσωτερική ενσυναίσθηση απ' ότι εμφανίζουν συμπεριφορικά και είναι δύσκολο για τους γονείς να ανιχνεύσουν αυτό που τους επηρεάζει. Ενώ αντίθετα πολλά παιδιά με ΔΕΠΥ δείχνουν ότι υπερεκτιμούν σημαντικά τις δικές τους

ικανότητες σε διάφορους τομείς λειτουργίας, όπως ο ακαδημαϊκός τομέας, η συμπεριφορά και ο κοινωνικός τομέας. (Marton I., et al., 2009, Barkley, R. A. 2006, Gumustas F et al., 2016).

Η ΔΕΠΥ συχνά συνδέεται με την αντικοινωνική συμπεριφορά, ωστόσο είναι λιγότερο γνωστή η συσχέτισή της με την κοινωνική και ηθική κρίση και πιθανούς διαμεσολαβητικούς παράγοντες (Thomason, E., et al 2014). Οι συγκρίσεις μεταξύ ομάδων παιδιών με ή χωρίς ΔΕΠΥ στις μελέτες, δείχνουν ελάχιστες ή καθόλου διαφορές σε κοινωνικο- ηθική συλλογιστική κρίση, παρόλο που τα άτομα με ΔΕΠΥ αναφέρουν περισσότερα αντικοινωνικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Η κοινωνική ηθική συλλογιστική συσχετίζεται θετικά με τη νοημοσύνη. Τα αντικοινωνικά χαρακτηριστικά και ο δείκτης νοημοσύνης είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της κοινωνικής ηθικής συλλογιστικής, με τη νοημοσύνη να αποδεικνύεται ως ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας. Εντούτοις τα παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο για μια σειρά από αρνητικά αποτελέσματα στη μετέπειτα ενήλική ζωή τους, ενώ φαίνεται ότι η ηθική κρίση επηρεάζεται από την παρουσία της ΔΕΠΥ, λόγω της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και της μικρότερης αναπτυξιακής πορείας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (Stams G et al., 2006, Thomason, E., et al 2014).

12 Μαθησιακές Δυσκολίες- Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες ΕΜΔ

Σύμφωνα με τα DSM-IV (DSM-IV, 1994) και DSM-V (DSM-V, 2013) η μαθησιακή δυσκολία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία η επίδοση, όπως μετρείται με ειδικά τυπικά τεστ, για την ανάγνωση, τα μαθηματικά, ή τη γραπτή έκφραση, είναι χαμηλότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία του ατόμου, την εκπαίδευση και το επίπεδο νοημοσύνης του. Πρόκειται δηλαδή για μία ανομοιογενή ομάδα διαταραχών, εγγενούς δυσκολίας στην κατάκτηση και χρήση των μηχανισμών ανάγνωσης, γραφής και συλλογιστικής μαθηματικής ικανότητας, που οδηγεί σε χαμηλότερες από τις αναμενόμενες ακαδημαϊκές επιδόσεις. Για τη διάγνωση των ειδικών μαθησιακών δυσκολιών, το παιδί θα πρέπει να παρουσιάζει φυσιολογικό γνωστικό επίπεδο, απουσία αισθητηριακής αναπηρίας (ακουστικά ελλείμματα και / ή οπτικά), συναισθηματική προσαρμογή, και πρόσβαση σε κατάλληλη εκπαίδευση (DSM-IV, 1994, Siqueira C, Giannetti G. 2011).

Οι μαθησιακές δυσκολίες μπορεί να υπάρχουν ταυτόχρονα και σε άλλες συνθήκες μειονεξίας π.χ. αισθητηριακές βλάβες, νοητική υστέρηση, κοινωνική ή συναισθηματική διαταραχή. Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν και με περιβαλλοντικού τύπου προβλήματα όπως για παράδειγμα πολιτισμική αποστέρηση, ακατάλληλη ή ανεπαρκή διδασκαλία. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι δεν είναι άμεσο αποτέλεσμα των συνθηκών αυτών. Τα μαθησιακά προβλήματα επηρεάζουν σημαντικά την απόδοση στο σχολείο και τις καθημερινές δραστηριότητες της ζωής ενός ατόμου (Fletcher, J. et al. 2002, Kavale A. & Forness R. 2000).

Ο όρος ειδική μαθησιακή διαταραχή (ΕΜΔ) αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που επηρεάζει συγκεκριμένες ικανότητες των παιδιών όπως την απόκτηση και χρήση της ακρόασης, της ομιλίας, της ανάγνωσης, της γραφής, της συλλογιστικής ή των μαθηματικών ικανοτήτων. Η νοημοσύνη, η ακαδημαϊκή ανάπτυξη και οι αισθήσεις, παραμένουν άθικτες και εντός φυσιολογικού εύρους (Sahu A, et al., 2019).

Η αιτιολογία αυτών των δυσκολιών είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται τόσο σε γενετικές επιρροές και δυσλειτουργίες στη δομή του εγκεφάλου όσο και σε περιβαλλοντικούς και συναισθηματικούς παράγοντες. Η κληρονομικότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης της ΕΜΔ μεταξύ των παιδιών που έχουν δυσλεξικό

γονέα και αυτών που δεν έχουν, καθώς παρατηρείται αύξηση του ποσοστού (15,1%) (Vlachos et al. 2013). Υποβαθμισμένες οικογενειακές συνθήκες, ακατάλληλο σχολικό περιβάλλον, η κατάθλιψη, το στρες, είναι παράγοντες που αναστέλλουν τη μαθησιακή λειτουργία. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας είναι επίσης ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης σε πολλές πτυχές της ανάπτυξης του παιδιού (Hoff E, 2003).

12.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της ΕΜΔ εκτιμάται ότι είναι περίπου 5 έως 15%. Η ΕΜΔ ξεκινά στην παιδική ηλικία και συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια ζωής με ποικίλες κλινικές εκφράσεις (Sahu A, et al., 2019). Λίγες μελέτες έχουν γίνει για τις ΕΜΔ σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, όπως η Τυνησία, Ινδία, η Βραζιλία. Οι ΕΜΔ δεν είναι ιδιαίτερα γνωστές και έχουν μελετηθεί ελάχιστα σ' αυτές τις χώρες. Τα ποσοστά κυμαίνονται περίπου στο 6,4% στην Τυνησία και οι πιο συχνές ΕΜΔ ήταν η δυσλεξία και δυσαριθμησία. Τα περισσότερα παιδιά με ΕΜΔ προέρχονταν από χαμηλά κοινωνικά περιβάλλοντα. Αντίστοιχα στην Ινδία το ποσοστό φτάνει στο 15,2% των παιδιών. Ενώ στη Βραζιλία το 7,6% των παιδιών. (Sahu A, et al., 2019, Bhargava R, et al., 2014, Fortes S I., et al. 2013).

Το ποσοστό επιπολασμού της ΕΜΔ (δυσλεξίας) στην Ελλάδα σε παιδιά σχολικής ηλικίας 6-18 ετών, ήταν ελαφρώς υψηλότερο από 1%. Σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά από τις Ηνωμένες Πολιτείες (περίπου 5,5%), αποκλείοντας έτσι την πιθανότητα υπερ διάγνωσης της ΕΜΔ (Anastasiou D, Polychronopoulou S., 2009). Σε μεταγενέστερη έρευνα των Vlachos et al. (2013) σε δείγμα 598 μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης (n=598), το ποσοστό της δυσλεξίας ήταν 5.52% με την αναλογία φύλου να υπερτερούν τα αγόρια (7.6% αγόρια, 3.8% κορίτσια), (Vlachos et al. 2013).

12.2 Διαγνωστικά κριτήρια της ΕΜΔ σύμφωνα με το DSM-V

Στην 5η αναθεώρηση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας. (DSM-5 2013), οι ΕΜΔ, ταξινομούνται ως νευροαναπτυξιακές διαταραχές με ελλείμματα στην ικανότητα εκμάθησης ή χρήσης συγκεκριμένων ακαδημαϊκών δεξιοτήτων σε τρεις κύριους ακαδημαϊκούς τομείς: την ανάγνωση, τη γραφή και τα μαθηματικά, τα οποία αποτελούν τη βάση για την ακαδημαϊκή μάθηση. Ενώ άλλες πτυχές φαίνεται να έχουν αναπτυχθεί επαρκώς, οι μαθησιακές δυσκολίες είναι αναπτυξιακά κατάλληλες για την ηλικία, την εκπαίδευση και το επίπεδο νοημοσύνης. Οι μαθησιακές δυσκολίες μπορεί να εμφανιστούν με τα πρώτα σημάδια στα προσχολικά έτη ως δυσκολία στην ονομασία λιστών, γραμμάτων ή αριθμών, αλλά μπορούν να διαγνωστούν αξιόπιστα μόνο μετά την έναρξη της επίσημης εκπαίδευσης. Η ΕΜΔ διαγιγνώσκεται κλινικά κατά τη σχολική ηλικία και συνήθως παραμένει έως την ενηλικίωση (DSM-5 2013, Tannock R., 2014).

Στο DSM- V αναφέρονται δύο μεγάλες αλλαγές στα κριτήρια της ΕΜΔ: 1) μία γενική κατηγορία ΕΜΔ με «προσδιορισμούς» που χαρακτηρίζουν τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις μαθησιακών δυσκολιών στο χρόνο της αξιολόγησης, σε τρεις κύριους ακαδημαϊκούς τομείς, δηλαδή ανάγνωση, γραφή και μαθηματικά (πχ. ΕΜΔ στην ανάγνωση), 2) Απαλοιφή του δείκτη νοημοσύνης και αντικατάσταση από τέσσερα κριτήρια, τα οποία πρέπει να πληρούνται όλα ταυτόχρονα: α) Η επιμονή ενός από τα συμπτώματα μαθησιακών δυσκολιών, περισσότερο από έξι μήνες παρά τη στοχοθετημένη διδασκαλία και την επιπλέον υποστήριξη και βοήθεια. β) Οι ακαδημαϊκές δεξιότητες να είναι ουσιαστικά και ποσοτικά κάτω από αυτές που αναμένονται για την ηλικία, όπως επιβεβαιώνεται από τις σταθμισμένες δοκιμασίες μέτρησης και την κλινική αξιολόγηση. γ) την εμφάνιση προβλημάτων κατά τη διάρκεια των σχολικών ετών και δ) τον αποκλεισμό της συνύπαρξης άλλων ψυχικών ή νευρολογικών διαταραχών, π.χ. αισθητηριακή δυσλειτουργία, νοητική υστέρηση, ψυχοκοινωνική δυσκολία, έλλειψη επάρκειας στη γλώσσα ή ανεπαρκής διδασκαλία, πριν επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΕΜΔ (DSM-5 2013, Tannock R., 2014).

12.3 Κατηγορίες ΕΜΔ

Η δυσλεξία είναι η πιο κοινή και καλά μελετημένη ΕΜΔ σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Έχει βιολογική και γενετική βάση, που χαρακτηρίζεται από σημαντική εξασθένηση στην ανάπτυξη δεξιοτήτων ανάγνωσης και επηρεάζει μεγάλο αριθμό ανθρώπων (Vlachos et al. 2013). Οι αναγνωστικές δυσκολίες είναι συχνές, με την εκτίμηση του επιπολασμού να κυμαίνεται από 5 έως 15% του πληθυσμού σχολικής ηλικίας, ανάλογα με τα κριτήρια ορισμού (Shastry, B., 2007). Ένας άλλος λόγος για τη σημαντική αυτή διακύμανση του επιπολασμού της δυσλεξίας μπορεί να σχετίζεται με διαφορές μεταξύ των γλωσσών στην κανονική αντιστοιχία μεταξύ γραφήματος-φωνήματος. Για παράδειγμα οι διαταραχές της ανάγνωσης έχουν παρατηρηθεί ότι είναι σπάνιες σε χώρες όπως η Ιαπωνία ή λιγότερο συχνές στη νότια Ευρώπη από ό,τι στη βόρεια Ευρώπη ή τη Βόρεια Αμερική. Αρκετές επίσης έρευνες αναφέρουν, ότι τα αγόρια αντιμετωπίζουν περισσότερες αναγνωστικές δυσκολίες, συγκριτικά με τα κορίτσια (Miles T., et al., 1998, Pennington, B., 2009,). οι περισσότερες μελέτες έχουν αναφέρει αναλογίες φύλου 3: 1 ή υψηλότερες. Στην Ελλάδα αναφέρεται ότι το ποσοστό της δυσλεξίας είναι συχνότερο στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια (59,7% έναντι 35,1%, (Apostolara, P. 2010).

Η δυσορθογραφία και η δυσγραφία αποτελούν κατηγορίες των ΕΜΔ. Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται υψηλή συσχέτιση μεταξύ της ανάγνωσης λέξεων και της απόδοσης στη γραφή (Ehri, 2000). Οι δύο αυτές δεξιότητες έχουν πολλά κοινά: η κατάκτησή τους είναι παρόμοια σε σχέση με τις αναπτυξιακές φάσεις. Ενώ η γνώση σχετικά με το αλφαβητικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο, η σύνδεση μεταξύ της κατάκτησης του αλφαβητικού συστήματος και της σημασιολογικής χρήσης του είναι εξίσου σημαντική. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι οι βασικές ικανότητες που είναι απαραίτητες για την ανάγνωση και τη γραφή είναι παρόμοιες, αν όχι οι ίδιες. Αλλά κοιτάζοντας πιο προσεκτικά, η γραφή φαίνεται να είναι πιο απαιτητική διαδικασία από την ανάγνωση (Döhla D and Heim S. 2016). Η αντιστοιχία φωνήματος-γραφήματος είναι πολύ πιο περίπλοκη διαδικασία. Γιατί ενώ, υπάρχει συνήθως μόνο ένας τρόπος ανάγνωσης μιας λέξης, γραπτώς υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι για την πραγματοποίηση φωνολογικής αντιστοίχισης. Η ανάκληση είναι γνωστό ότι αποτελεί υψηλότερη γνωστική λειτουργία από την αναγνώριση. Κατά την ανάγνωση,

η οπτική αναπαράσταση των λέξεων χρειάζεται μόνο. να αναγνωριστεί Η συγγραφή, ωστόσο. περιγράφεται ως πιο περίπλοκη, καθώς η ορθογραφική αναπαράσταση πρέπει να ανακληθεί από το νοητικό λεξικό ολοκληρωτικά και ανεξάρτητα (Döhla D and Heim S. 2016).

Η δυσγραφία είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από δυσκολίες στην απόκτηση δεξιοτήτων γραφής, με την απόδοση στο γραπτό κάτω από την αναμενόμενη επίδοση με βάση το επίπεδο της τάξης των παιδιών. Συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό με τη δυσλεξία. Η δυσγραφία εκδηλώνεται παρά την κανονική αισθητηριακή, σχολική εκπαίδευση και τις επαρκείς γνωστικές ικανότητες. Ο επιπολασμός για αναπτυξιακές διαταραχές της γραφής είναι περίπου 7-15% στα παιδιά σχολικής ηλικίας, με τα αγόρια να επηρεάζονται περισσότερο από τα κορίτσια (Hawke et al., 2009; Katusic et al., 2009).

Η ΕΜΔ στα μαθηματικά (δυσαριθμησία) είναι μια ειδική περίπτωση επίμονων μαθηματικών δυσκολιών, όπου η χαμηλή επίδοση στα μαθηματικά δεν μπορεί να αποδοθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, νοητικά ελλείμματα ή ψυχικές, νευρολογικές ή σωματικές διαταραχές (Morsanyi K., et al. 2018). Τα άτομα με δυσαριθμησία φαίνεται ότι έχουν μειωμένες αριθμητικές ικανότητες και έχει βρεθεί ότι έχουν ασθενέστερη επεξεργασία μετρήσιμων μεγεθών και μη μετρήσιμων αλλά εννοιολογικών μεγεθών (π.χ. το ποντίκι είναι μικρό και ο ελέφαντας είναι μεγάλος). Στους ενήλικες η επεξεργασία του εννοιολογικού περιεχομένου γίνεται αυτόματα (Morsanyi K., et al. 2018). Τα ποσοστά επιπολασμού για τις κατηγορίες των ΕΜΔ με ελλείμματα στο γραπτό λόγο και στα μαθηματικά είναι DSM-IV (DSM-IV, 1994) 4–9% και 3–7% αντίστοιχα. Σε σχέση με τις αναλογίες φύλου, τα αγόρια φαίνεται να έχουν περισσότερα ορθογραφικά ελλείμματα και τα κορίτσια περισσότερες δυσκολίες στις μαθηματικές δεξιότητες (Moll K., et al., 2014).

13 Ενσυναίσθηση και Ηθική Κρίση σε παιδιά με Μαθησιακές Δυσκολίες (ΜΔ) και ΕΜΔ

Τα παιδιά που έχουν ΜΔ και ΕΜΔ έχουν βρεθεί ότι πάσχουν από διάφορες συννοσηρές καταστάσεις. Η ΔΕΠΥ είναι η πιο κοινή συννοσηρή κατάσταση με ΕΜΔ ακολουθούμενη από διαταραχή άγχους, διαταραχή της διάθεσης και διαταραχή της γλώσσας. Πολλά παιδιά με ΕΜΔ βιώνουν χαμηλή αυτοεκτίμηση, έλλειψη εμπιστοσύνης, χαμηλές προσδοκίες για τον εαυτό τους και κακή σχέση με τους συνομηλίκους τους λόγω των χαμηλών μαθησιακών δεξιοτήτων τους (Sahu A et al. 2019). Μερικές φορές οι ΕΜΔ συμβάλλουν ή ενεργοποιούν τις κακές προσαρμογές. Η αποτυχία επίτευξης των αναμενόμενων καθορισμένων στόχων ή η επίτευξη λιγότερων από τα επιθυμητά αποτελέσματα, αντανακλά συχνά συναισθήματα απομόνωσης και απώλεια ενδιαφέροντος για μάθηση.

Τα κοινωνικά και διαπροσωπικά χαρακτηριστικά των παιδιών με ΜΔ δεν έχουν μελετηθεί τόσο, όσο οι επιπτώσεις των ακαδημαϊκών και των ποικίλων εκπαιδευτικών προγραμμάτων παρέμβασης. Ωστόσο οι ερευνητές επισημαίνουν τις ελλείψεις κοινωνικές δεξιότητες σε παιδιά με ΜΔ, καθώς και τις συναισθηματικές και κοινωνικές τους δυσκολίες, όπως η δυσκολία κοινωνικής συσχέτισης με τους συνομηλίκους. Η γνωστική και συναισθηματική ικανότητα της επεξεργασίας και συσχέτισης των κοινωνικών πληροφοριών είναι ένα σημαντικό πεδίο για τα παιδιά με ΜΔ, γιατί συγκεντρώνει πολλές γνωστικές διεργασίες όπως η προσοχή, η μνήμη, η λογική συσχέτιση, η εστίαση, η επεξεργασία των πληροφοριών, αλλά και πολλές κοινωνικές και συναισθηματικές ικανότητες όπως η ενσυναίσθηση, η ηθική κρίση, οι οποίες είναι φτωχές ή περιορισμένες σε παιδιά με ΜΔ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (GARY H. BACHARA, 1976, Bauminger N., Kimhi-Kind I., 2008, Bryan, T., Burstein, K., & Ergul, C., 2004).

Σε μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ ενσυναίσθησης και γλωσσικών δεξιοτήτων. Η απόδοση των παιδιών στις δοκιμασίες της θεωρίας του νου (όπως η ψευδή πεποίθηση) σχετίζονται με τις γλωσσικές τους δεξιότητες. Οι Astington και Jenkins (1999) έδειξαν ότι οι δεξιότητες που σχετίζονται με τη γλώσσα των παιδιών (όπως η σύνταξη) προβλέπουν την μετέπειτα απόδοση τους στη θεωρία του νου. Γι' αυτό και τα παιδιά με ΕΜΔ (Δυσλεξία) σε μελέτες που έχουν γίνει σε

σύγκριση με ΤΑ παιδιά, που έχουν χαμηλές ικανότητες ανάγνωσης, σχετίζονται με χαμηλότερες βαθμολογίες στη συνολική και τη γνωστική ενσυναίσθηση (Gabay Y. 2016).

Οι μαθητές που έχουν ΜΔ περιγράφονται από τους δασκάλους ως οι λιγότερο προσεκτικοί και οι λιγότερο κοινωνικά αποδεκτοί από τους συνομηλίκους τους. Οι μαθητές που δεν παρουσιάζουν ΜΔ καταδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα ενσυναίσθησης και ηθικής κρίσης, ενώ αντίθετα, η ύπαρξη μαθησιακών δυσκολιών φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της ηθικής συλλογιστικής ικανότητας. Οι μαθησιακές δυσκολίες αποτελούν παράγοντα σχολικής αποτυχίας, που προκαλεί βλάβη στην εικόνα του εαυτού και μια αίσθηση απογοήτευσης, η οποία με τη σειρά της μπορεί να συνεισφέρει ως κίνητρο για παραβατική συμπεριφορά (Timor T., 2012).

14 Η λειτουργία του Υποθαλαμο-Υπόφυσιο-Επινεφριδίου- ΥΥΕ Άξονα. Ο ρόλος του Στρες στην κοινωνική προσαρμογή και την μαθησιακή διαδικασία.

Ο ρόλος του συστήματος στρες είναι η διατήρηση της ομοιόστασης στην παρουσία στρεσογόνων καταστάσεων. Το σύστημα στρες αποτελείται από δύο άξονες: α) τον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (ΥΥΕ), με τελικό προϊόν τα γλυκοκορτικοειδή και (β) τον άξονα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΣΝ) με τελικούς μεσολαβητές τις κατεχολαμίνες νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη και ντοπαμίνη. Το ΣΝΣ περιλαμβάνεται στο αυτόνομο σύστημα (ΑΝΣ) μαζί με το Συμπαθητικό Επινεφριδιακό Σύστημα (ΣΕΣ) και το Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) (Chrousos & Pervanidou, 2014).

Η κορτιζόλη σιέλου έχει αναγνωσριστεί ως δείκτης της δραστηριότητας του άξονα ΥΥΕ, ενώ η α-αμυλάση σιέλου, ως δείκτης της δραστηριότητας του ΣΝΣ (Schumacher, Kirschbaum, Fydrich & Strohle, 2013). Ο άξονας ΥΥΕ και το ΑΝΣ είναι τα κύρια διακριτά αλλά και συμπληρωματικά συστατικά του συστήματος στρες (G. Chrousos, 2009). Αποτελούν μέρος ενός εσωτερικού συστήματος νευρωνικών ρυθμίσεων, που είναι στενά συνδεδεμένο με αυτόνομα βασικά κέντρα που περιλαμβάνουν εγκεφαλικές δομές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος (Agorastos, Pervanidou, Chrousos, & Kolaitis, 2018). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ρύθμιση του άξονα ΥΥΕ εξαρτάται τουλάχιστον εν μέρει από το ΑΝΣ, και ειδικά από πνευμονογαστρικές επιδράσεις (Pervanidou, Makris, Chrousos, & Agorastos, 2020). Τόσο η υπέρ, όσο και η υπό δραστηριότητα του συστήματος στρες έχουν συσχετιστεί με αρκετές ψυχοπαθολογικές καταστάσεις, όπως η κατάθλιψη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η διαταραχή μετατραυματικού στρες και το άγχος πανικού μεταξύ άλλων (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005).

Η κατεύθυνση της προσαρμογής του συστήματος στρες σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες μπορεί να εξαρτάται από το γενετικό υπόβαθρο, τις προηγούμενες εκθέσεις στο στρες και τη φύση, τη χρονιότητα, τη σοβαρότητα και την προβλεψιμότητα του στρεσογόνου παράγοντα. Επίσης, οι μεταβολές του συστήματος στρες έχουν προταθεί ως βασικοί καθοριστικοί παράγοντες των κλινικών

εκδηλώσεων και των βιολογικών προτύπων διαφόρων ψυχιατρικών παθήσεων (Pervanidou et al., 2020).

14.1 ΥΥΕ και Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές

Τα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να παρουσιάζουν άτυπες απαντήσεις στο στρες και μεταβολές στις συγκεντρώσεις και την ημερήσια έκκριση των ορμονών του στρες.

Τα πυρηνικά συμπτώματα της ΔΕΠΥ, όπως η διάσπαση προσοχής, η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και την ακαδημαϊκή απόδοση των παιδιών. Από νευροψυχολογικής πλευράς, η υποδραστηριότητα στο σύστημα αναστολής της συμπεριφοράς, το οποίο έχει συνδεθεί με γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με τη ρύθμιση των συναισθημάτων, φαίνεται να είναι ένα κεντρικό χαρακτηριστικό της ΔΕΠΥ (Kamradt, Moman, & Nikolas, 2018). Ακριβώς, αυτή η φτωχή αναστολή της ανταπόκρισης έχει συσχετιστεί με μη ειδική φυσιολογική διέγερση, καθιστώντας το σύστημα αναστολής της συμπεριφοράς ιδιαίτερα σημαντικό για τη σύνδεση μεταξύ δυσλειτουργίας του συστήματος στρες και τη ΔΕΠΥ (King, Barkley, & Barrett, 1998). Άλλες μελέτες αναφέρουν ελαττωμένη ενεργότητα του άξονα ΥΥΕ στα παιδιά με ΔΕΠΥ και διαφορές μεταξύ παιδιών με και χωρίς συννοσηρές συνθήκες (Angeli et al., 2018; Korpa et al., 2017; Ma, Chen, Chen, Liu & Wang, 2010; Isaksson, Nilsson, Nyberg, Hogmark, & Lindblad 2012), οι οποίες σχετίζονται με πολλά από τα βασικά συμπτώματα της ΔΕΠΥ (Pesonen et al., 2011). Επιπλέον, υπάρχουν ασαφή στοιχεία για τους συσχετισμούς μεταξύ ΔΕΠΥ και αυτόνομης δυσλειτουργίας στα παιδιά (Imeraj et al., 2012; Robe et al., 2019).

Τα παιδιά με ΔΦΑ συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην προσαρμογή και αντίσταση στις αλλαγές. Αναφέρεται ότι η δυσκολία των παιδιών με ΔΦΑ να ανέχονται καινούρια και καλοήγη περιβαλλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα μπορεί να συσχετίζεται με αλλαγές στη λειτουργία του συστήματος στρες (Zinke, Fries, Kliegel, Kirschbaum, & Dettenborn, 2010). Από την άλλη πλευρά, τα βασικά συμπτώματα της ΔΦΑ, συμπεριλαμβανομένων των αισθητηριακών ελλειμμάτων, μπορεί να συμβάλουν στην απορρύθμιση του συστήματος στρες (Kushki et al., 2013).

Υπάρχει ένα μεγάλο σύνολο δημοσιευμένων ερευνών σχετικά με τη δυσλειτουργία του άξονα ΥΓΕ σε παιδιά με ΔΦΑ (Taylor & Corbett, 2014).

Τα ευρήματα χαρακτηρίζονται από μια ποικιλομορφία στον άξονα ΥΓΕ που λειτουργεί στα άτομα με ΔΦΑ, με πιο έντονες μεταβολές των κερκαδικών ρυθμών σε άτομα χαμηλής λειτουργικότητας (Kidd et al., 2013). Είναι ενδιαφέρον ότι οι χαμηλότερες ημερήσιες συγκεντρώσεις κορτιζόλης σιέλου, έχουν συσχετιστεί με πιο έντονες και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (Gabriels et al., 2013). Επιπλέον, τα παιδιά με ΔΦΑ παρουσιάζουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα στα πρότυπα διακύμανσης της κορτιζόλης κατά τη διάρκεια της ημέρας και εμφανίζεται τόσο υπο-όσο και υπερ-διέγερση του άξονα ΥΓΕ, ανάλογα με τον τύπο του στρεσογόνου παράγοντα. Για την ακρίβεια, υπο-έκκριση (δηλαδή σημαντική άμβλυνση της έκκρισης της κορτιζόλης) έχει παρατηρηθεί στις περισσότερες μελέτες που χρησιμοποιούν διάφορες προσαρμοστικές δοκιμασίες, που αφορούν την κοινωνική αξιολόγηση της απειλής (Corbett, Schupp, & Lanni, 2012; Hollocks, Howlin, Papadopoulos, Khondoker, & Simonoff, 2014; Levine et al., 2012). Περισσότερα αυτιστικά χαρακτηριστικά προέβλεψαν χαμηλότερη απόκριση της κορτιζόλης, σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε τη «διαδικασία περίεργης κατάστασης» ως στρεσογόνο παράγοντα (Naber et al., 2007). Παρ'όλα αυτά, έχει φανεί υπερ-διέγερση του άξονα ΥΓΕ σε στρεσογόνους παράγοντες που περιλαμβάνουν δυσάρεστα μη κοινωνικά ερεθίσματα (Corbett, Mendoza, Abdullah, Wegelin, & Levine, 2006; Spratt et al., 2012). Επιπλέον, δύο μελέτες έχουν δείξει μέση απόκριση της κορτιζόλης σε ψυχοκοινωνικό στρες, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των παιδιών με ΔΦΑ και αυτά τυπικής ανάπτυξης (ΤΑ) (Jansen, Wied, Gaag, & van Engeland, 2003; Lanni, Schupp, Simon, & Corbett, 2012; Simon & Corbett, 2013). Τέλος, οι βιοδείκτες του ΑΝΣ, έχουν δείξει διαφορές μεταξύ των παιδιών με ΔΦΑ και των ΤΑ παιδιών, όσον αφορά την αυτόνομη απόκρισή τους σε αρκετές δοκιμασίες πρόκλησης στρες (Cheshire & Freeman, 2012). Η πλειονότητα των δεδομένων που περιλαμβάνουν βιοδείκτες του ΑΝΣ υποστηρίζουν τη θεωρία μιας «υπερσυμπαθητικής» κατάστασης ανεπαρκώς εξασθενημένης από παρασυμπαθητικές επιδράσεις (Cheshire & Freeman, 2012; Toichi & Kamio, 2003).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής της δραστηριότητας του άξονα στρες σε παιδιά με ΕΜΔ. Ωστόσο, η δραστηριότητα της κορτιζόλης σιέλου και της α-αμυλάσης,

έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με την εκτελεστική λειτουργία και τις ακαδημαϊκές επιδόσεις στην παιδική ηλικία (Berry, Blair, Willoughby, Granger, & The Family Life Project Key Investigators, 2012). Υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ταυτόχρονα με μέτρια ή υψηλά επίπεδα α-αμυλάσης, έχει βρεθεί να είναι προγνωστικοί δείκτες για χαμηλότερη εκτελεστική λειτουργία και ακαδημαϊκές ικανότητες σε παιδιά ΤΑ (Berry et al., 2012). Επιπλέον, σημαντικές καμπυλόγραμμες συσχετίσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ α-αμυλάσης και κορτιζόλης έχουν αποδειχθεί στην πρόβλεψη της γνωστικής λειτουργίας και των ακαδημαϊκών επιδόσεων των παιδιών ΤΑ (Keller, El-Sheikh, Γκρέιντζερ, & Buckhalt, 2012). Τέλος αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά αντιλαμβανόμενου στρες, άγχους και κατάθλιψης σε παιδιά με ΜΔ καθώς και σε παιδιά με ΜΔ και συννοσηρές καταστάσεις (Alexander-Passe N. 2008).

Καθώς το νευροβιολογικό σύστημα στρες αποτελεί το βασικό προσαρμοστικό μηχανισμό του οργανισμού, αποτελεί και έναν προφανή στόχο της έρευνας που ασχολείται με τη μελέτη της κοινωνικής συμπεριφοράς σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

15 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ II

16 Σκοπός

Σκοποί της παρούσας μελέτης είναι **A.** η διερεύνηση παραμέτρων της ενσυναίσθησης και της ηθικής και κοινωνικής κρίσης σε παιδιά σχολικής ηλικίας με Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ) Υψηλής Λειτουργικότητας ή σύνδρομο Asperger, Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες (ΕΜΔ), σε σύγκριση με παιδιά τυπικής ανάπτυξης (ΤΑ). **B.** η παράλληλη καταγραφή της δραστηριότητας των αξόνων του στρες ΥΓΕ και ΑΝΣ, τόσο ως βασική ημερήσια έκκριση όσο και ως απόκριση σε συγκεκριμένες δοκιμασίες, ως στρεσογόνες καταστάσεις, με τη χρήση βιολογικών δεικτών του στρες σε παιδιά με ΔΕΠΥ, ΔΦΑ και ΕΜΔ συγκριτικά με τα παιδιά ΤΑ. Επιλέχθηκαν δύο δοκιμασίες ως πιθανά στρεσογόνες: α. μία τυποποιημένη δοκιμασία επιδόσεων στον τομέα των ακαδημαϊκών δεξιοτήτων, ο οποίος αποτελεί καθημερινή πρόκληση στα παιδιά σχολικής ηλικίας β. μία δοκιμασία κοινωνικής/ηθικής κρίσης βασισμένη στους μύθους του Αισώπου. Ο προσδιορισμός βιολογικών δεικτών του στρες πριν και μετά τις δύο δοκιμασίες υποθέτουμε ότι μπορεί να αναδείξει τις μεταβολές στο αντιλαμβανόμενο στρες των παιδιών, στα πλαίσια της χορήγησης των συγκεκριμένων δοκιμασιών.

16.1 Δευτερογενείς στόχοι

Περιγραφική επιδημιολογία των δημογραφικών στοιχείων των παιδιών με ΔΑΦ, ΔΕΠΥ και ΕΜΔ. Ανάδειξη παραγόντων που μετριοούνται στη μελέτη (κοινωνικοδημογραφικοί, ψυχολογικοί) στην ύπαρξη στρες.

17 Υλικά και Μέθοδοι

17.1 Τύπος και πλαίσιο μελέτης

Ο σχεδιασμός της μελέτης είναι συγχρονικού τύπου μελέτη περιπτώσεων ασθενών - μαρτύρων. Η μελέτη διεξήχθη από το Σεπτέμβριο του 2016 ως τον Ιούλιο του 2019, στη Μονάδα Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Α΄ Παιδιατρικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του νοσοκομείου Παίδων – «Η Αγία Σοφία».

17.2 Συμμετέχοντες

Συνολικά 157 Έλληνες μαθητές και των δύο φύλων ηλικίας 6 έως 12 ετών (28,7% κορίτσια, μέση ηλικία \pm ΤΑ = 9,01 έτη \pm 1,72) συμμετείχαν στη μελέτη. Τα παιδιά κατανέμονται σε τέσσερις ομάδες: Πενήντα έξι παιδιά διαγνώστηκαν κλινικά με ΔΦΑ, 34 παιδιά διαγνώστηκαν με ΔΕΠΥ, 43 παιδιά πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΕΜΔ και 24 παιδιά ΤΑ αποτελούσαν την ομάδα σύγκρισης. Όλα τα παιδιά είχαν φυσιολογική νοημοσύνη ($IQ > 70$). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Οι συμμετέχοντες των κλινικών ομάδων εντάχθηκαν στο ερευνητικό πρωτόκολλο από τις παραπομπές της Μονάδας Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα παιδιά της τυπικής ανάπτυξης προσλήφθηκαν από την κοινότητα μετά από δημόσια πρόσκληση, μέσω έντυπων και ηλεκτρονικών εφημερίδων. Όλα τα παιδιά συμμετείχαν στη μελέτη με τη γραπτή συναίνεση των γονέων τους. Όλες οι διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκαν τόσο από την Επιστημονική όσο και από την Επιτροπή Ηθικής του Παιδιατρικού Νοσοκομείου «Αγίας Σοφίας».

18 Διαγνώσεις και Αξιολογητικά Εργαλεία

18.1 Κλινικές διαγνώσεις και κριτήρια αποκλεισμού

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ελήφθη πλήρες παιδιατρικό και αναπτυξιακό ιστορικό, μέσω κλινικής συνέντευξης με τους φροντιστές των παιδιών, και πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινική εξέταση και αναπτυξιακή αξιολόγηση σε όλα τα παιδιά, συμπεριλαμβανομένης της ομάδας παιδιών ΤΑ, από παιδίατρο. Οι κλινικές διαγνώσεις καθορίστηκαν από έναν Αναπτυξιακό Παιδίατρο με εκτεταμένη κλινική και ερευνητική εμπειρία και μια διεπιστημονική ομάδα κλινικών εμπειρογνομώνων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των βασικών κριτηρίων που βασίζονται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM), 5η έκδοση (American Psychiatric Association, 2013). Ένα ποσοστό παιδιών - με εξαίρεση την ομάδα ΤΑ ήταν παιδιά με αρκετές προηγούμενες αξιολογήσεις στο πλαίσιο ετήσιων επισκέψεων παρακολούθησης στη Μονάδα Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής. Για τα παιδιά που διαγνώστηκαν πριν από το 2013 σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV/TR, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μόνο όσοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-5. Η συνυπάρχουσα εμφάνιση ΔΑΦ και ΔΕΠΥ ελήφθη υπόψιν ως κριτήριο αποκλεισμού για τις κλινικές ομάδες. Επιπλέον, οι περιπτώσεις για τις οποίες υπήρχε διαγνωστική αμφιβολία σχετικά με τη συννοσηρότητα της ΔΑΦ και ΔΕΠΥ, αποκλείστηκαν επίσης. Το ερωτηματολόγιο Stress in Children (SiC) χορηγήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες προκειμένου να αξιολογηθεί το αντιλαμβανόμενο στρες των παιδιών (Osika W, Friberg P, and Wahrborg P. 2007). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των παιδιών συμπληρώθηκαν από τους γονείς σε ερωτηματολόγιο καταγραφής των στοιχείων. Όλοι οι συμμετέχοντες που παρουσίασαν τουλάχιστον μία συννοσηρή κατάσταση σε κλινικό επίπεδο αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Η ομάδα των παιδιών με ΔΕΠΥ περιελάβανε άτομα με διάγνωση συνδυασμένου τύπου ΔΕΠΥ. Η ομάδα των παιδιών με ΕΜΔ συμπεριέλαβε παιδιά με προβλήματα στην ανάγνωση ή / και γραπτή έκφραση ή στα μαθηματικά. Όλες οι δυσλειτουργίες των μαθησιακών δεξιοτήτων ήταν μέτριας βαρύτητας κατά τη στιγμή της αξιολόγησης. Η συνύπαρξη ΔΑΦ ή ΔΕΠΥ και μέτριες / σοβαρές μαθησιακές διαταραχές ήταν ένα κριτήριο αποκλεισμού, παρόλο που τα παιδιά με ΔΕΠΥ ή ΔΑΦ και συνυπάρχουσες ήπιες μαθησιακές δυσκολίες συμπεριλήφθηκαν στις

προηγούμενες δύο ομάδες. Η εκτίμηση των μαθησιακών δυσκολιών διεξήχθη από έναν εκπαιδευτικό ειδικής εκπαίδευσης μέσω της χορήγησης τριών σταθμισμένων στον ελληνικό πληθυσμό δοκιμασιών για ακαδημαϊκές επιδόσεις στην ελληνική γλώσσα [δηλαδή ανάγνωση, γραφή και μαθηματικά]. Επίσης, εκτιμήθηκε το ηλικίο νοημοσύνης των παιδιών (IQ) χρησιμοποιώντας την ελληνική έκδοση της Wechsler Intelligence Scale for Children - Τρίτη έκδοση (WISC-III) (Wechsler, 1991). Με κριτήρια συμπερίληψης, μόνο τα παιδιά με επιδόσεις εντός των φυσιολογικών ορίων εισήλθαν στη μελέτη. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη παιδιά που είχαν δείκτη νοημοσύνης χαμηλότερο από 70 (IQ <70), γενετικά σύνδρομα ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συννοσηρές αυτοάνοσες, ενδοκρινικές μεταβολικές ή άλλες χρόνιες διαταραχές ή καταστάσεις και συννοσηρά νευρολογικά ή άλλα ψυχιατρικά νοσήματα. Άτομα που έλαβαν οποιοδήποτε είδος φαρμακολογικής θεραπείας εξαιρέθηκαν επίσης από τη μελέτη. Επιπλέον, η σημαντική προωρότητα (<30 εβδομάδες) και η παρουσία αισθητηριακής στέρησης (έλλειψη όρασης ή ακοής) ήταν πρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού κατά τη διάρκεια της διαδικασίας δειγματοληψίας. Τέλος, τα άτομα με υψηλό Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) πάνω από το 85ο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

18.2 Δοκιμασία Ακαδημαϊκών Επιδόσεων

Η διαδικασία εξέτασης των ακαδημαϊκών επιδόσεων περιλάμβανε τρία μέρη: i) μια δοκιμασία ικανότητας ανάγνωσης, ii) μια δοκιμασία μαθηματικών δεξιοτήτων και iii) μια δοκιμασία γραπτής έκφρασης - ορθογραφίας. Η αξιολόγηση έγινε σύμφωνα με την ηλικία μέσω των ακόλουθων δοκιμασιών: 1) Τεστ Ψυχομετρικής Αξιολόγησης Ανίχνευσης και Διερεύνησης των Αναγνωστικών Δυσκολιών (Πόρποδας, 2008) για παιδιά σχολικής ηλικίας έως 8 ετών. Ψυχομετρική Αξιολόγηση Αναγνωστικών Δυσκολιών: Τεστ Ανάγνωσης-A για παιδιά (8.5-15 ετών) (Παντελιάδου, 2000). Τα ψυχομετρικά τεστ αποτελούνται από τις υποκλίμακες: αναγνωστικής αποκωδικοποίησης, αναγνωστικής ευχέρειας, τη μορφολογία και τη σύνταξη της γλώσσας και την αναγνωστική κατανόηση. 2) Η αξιολόγηση των μαθηματικών ικανοτήτων έγινε με δύο πρότυπες δοκιμασίες ανάλογα με την ηλικία: Τεστ πρώιμης μαθηματικής επάρκειας της Ουτρέχτης (4,00-7,05 ετών) και Τεστ μαθηματικής

επάρκειας της Ουτρέχτης (7,06 έως 15 ετών) (Μπάρμπας, 2008). 3) Η γραπτή και ορθογραφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μέσω του "Ψυχομετρικού κριτηρίου Ανίχνευσης Δυσκολιών του γραπτού λόγου" (Πόρποδας, 2007). Η συνολική διάρκεια των δοκιμασιών των ακαδημαϊκών επιδόσεων ήταν περίπου 2 ώρες.

18.3 Δοκιμασία Ενσυναίσθητικής και Ηθικής ανταπόκρισης «Αίσωπος»

Η αξιολόγηση της ηθικής και ενσυναίσθητικής κρίσης αναπτύχθηκε από τον Καθηγητή Ψυχιατρικής Χ. Παπαγεωργίου αρχικά σε ενήλικες και χορηγήθηκε με την άδειά του. Περιελάβανε 15 κοινούς μύθους του Αισώπου, που εμφανίζονταν σε οθόνη LCD φορητού υπολογιστή 15 ιντσών σε λευκό φόντο. Οι μύθοι παρουσιάστηκαν τρεις φορές ο καθένας, με ψευδο-τυχαία σειρά. Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να διαβάσουν κάθε μύθο σε ένα προγραμματισμένο χρονικό πλαίσιο, ανάλογα με τον αριθμό των γραμμάτων που περιλαμβάνουν τον μύθο, και να δηλώσουν το συναίσθημά τους σαν να ήταν ένας χαρακτήρας της ιστορίας, διαφορετικός κάθε φορά. Υπήρχαν δύο πιθανές θέσεις για κάθε μύθο: αυτή ενός χαρακτήρα που εκφράζει θετική ηθική συμπεριφορά και ενός χαρακτήρα με αρνητική ηθική συμπεριφορά. Επίσης, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να προσδιορίσουν το συναίσθημα που τους προκαλείται από το περιεχόμενο του μύθου που τοποθετείται στη θέση του «ουδέτερου» παρατηρητή. Σε κάθε επανάληψη κάθε μύθου, οι συμμετέχοντες επέλεξαν ένα συναίσθημα από μια λίστα που περιλαμβάνει 8 βασικά συναισθήματα (Χαρά, Εμπιστοσύνη, Φόβος, Προσδοκία, Θυμός, Αποστροφή, Θλίψη, Έκπληξη) και την επιλογή "Κανένα από τα παραπάνω", που τοποθετείται τυχαία κάθε φορά. Η διαδικασία περιελάβανε 45 επαναλήψεις συνολικά (15 μύθους x 3 φορές-θέση ο καθένας) και η διάρκειά της ήταν περίπου 50 λεπτά. Και οι δύο αξιολογήσεις, το τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων και το τεστ ηθικής κρίσης και ενσυναίσθησης, πραγματοποιήθηκαν με τυχαία σειρά, από τις 8.00 π.μ. έως τις 12.00 μ.μ., με περίοδο ανάκαμψης μίας ώρας μεταξύ τους, την ίδια ημέρα.

18.4 Ερωτηματολόγιο μέτρησης αντιλαμβανόμενου στρες

Η κλίμακα SiC-Stress in Children), (Osika W, Friberg P, and Wahrborg P. 2007). είναι ένα σύντομο ερωτηματολόγιο που εκτιμά το αντιλαμβανόμενο στρες των παιδιών μέσω βαθμολογιών που προκύπτουν από τις απαντήσεις των ίδιων των παιδιών σε 21 ερωτήσεις. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από τρεις υποκλίμακες: 1) την κλίμακα άγχους (distress), 2) την κλίμακα έλλειψης ευεξίας (lack of well being) και 3) την κλίμακα έλλειψης κοινωνικής υποστήριξης (lack of social support). Το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιεί μια κλίμακα τύπου Likert κατηγοριοποίησης, χρησιμοποιώντας τέσσερις εναλλακτικές απαντήσεις. Ζητήθηκε από τα παιδιά να αναφέρουν σε κάθε ερώτηση την κατηγορία που ταιριάζει καλύτερα σε αυτά. Οι κατηγορίες ήταν: 1) ποτέ, 2) μερικές φορές, 3) συχνά, και 4)πολύ συχνά. Το συνολικό σκορ του αντιλαμβανόμενου στρες βγαίνει από το άθροισμα και των τριών υποκλιμάκων του ερωτηματολογίου.

19 Ομάδες μελέτης

Με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού στη μελέτη καθώς και τα κλινικά κριτήρια που προέκυψαν από την διαγνωστική αξιολόγηση, διαμορφώθηκαν τέσσερις ομάδες μελέτης ως εξής:

1. Ομάδα ΔΦΑ (N= 56; 12.5% κορίτσια)
2. Ομάδα ΔΕΠΥ (N= 34; 35.3% κορίτσια)
3. Ομάδα ΕΜΔ (N= 43; 41.9% κορίτσια) και
4. Ομάδα ελέγχου (N= 24; 33.3% κορίτσια)

20 Νευροενδοκρινική αξιολόγηση

Οι ακόλουθες νευροενδοκρινικοί παράμετροι που σχετίζονται με τη δραστηριότητα του συστήματος του στρες αξιολογήθηκαν σε όλους τους

συμμετέχοντες: 1) Η ημερήσια μεταβολή της κορτιζόλης και της α-αμυλάσης. Τα δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν στο σπίτι, υπό την επίβλεψη των φροντιστών μια Κυριακή πριν τις δοκιμασίες, σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία: κατά την αφύπνιση περίπου στις 8:00 π.μ. (C1), 30 λεπτά μετά το ξύπνημα (C2) και στις 8:00 μ.μ. (C3). 2) Η απόκριση της κορτιζόλης σιέλου αφύπνισης (CAR), όπως αποτυπώνεται στην αύξηση των επιπέδων της σιελικής κορτιζόλης από το ξύπνημα και 30 λεπτά αργότερα (C1-C2). 3) Το SLOPE για την κορτιζόλη που εκτιμήθηκε με τον ακόλουθο τύπο: $SLOPE = C3 - C2$. 4) Η κορτιζόλη σιέλου και η α-αμυλάση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC_g (AUC with respect to ground) και σε σχέση με την αύξηση AUC_i (AUC with respect to increase) ως μέτρα της ολικής κορτιζόλης και της α-αμυλάσης σιέλου (Khoury et al., 2015). Το AUC_g είναι πιο ενδεικτικό της συνολικής ορμονικής παραγωγής, ενώ το AUC_i σχετίζεται περισσότερο με την ευαισθησία του συστήματος στρες (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid & Hellhammer, 2003).

Επιπλέον, προκειμένου να εκτιμηθούν η απάντηση του συστήματος στρες στο τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων και στη δοκιμασία ηθικής νόησης, συλλέξαμε ένα δείγμα σιέλου πριν και ένα 5 λεπτά μετά από κάθε δοκιμασία. Η κορτιζόλη και η α-αμυλάση σιέλου μετρήθηκαν στα ίδια δείγματα (δηλαδή στα ίδια χρονικά σημεία). Σε προηγούμενες μελέτες αναφέρεται ότι η μέγιστη απόκριση της α-αμυλάσης σε μια χορηγούμενη δοκιμασία που προκαλεί στρες μετρήθηκε σε διάστημα 5 λεπτών μετά την εργασία και είχε επιστρέψει στα βασικά επίπεδα μεταξύ 5 και 10 λεπτών μετά την εργασία (Nater et al., 2005, 2006). Από την άλλη, υπάρχει καθυστέρηση περίπου 20 λεπτών μετά την έκθεση σε στρεσογόνο παράγοντα για τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου προκειμένου να φτάσουν στο υψηλότερο επίπεδο (peak). Ωστόσο, αποφασίσαμε να συλλέξουμε ένα δείγμα σιέλου πριν και ένα μετά από κάθε δοκιμασία, προκειμένου να αυξήσουμε τη συμμόρφωση σε αυτήν την ομάδα μικρών παιδιών με εγγενείς δυσκολίες στη συνεργασία. Επίσης, συλλέξαμε τα δείγματα σιέλου μετά την έκθεση στη στρεσογόνο δοκιμασία με βάση την αναμενόμενη απόκριση της α-αμυλάσης, δεδομένου ότι η απόκριση της α-αμυλάσης σε έναν στρεσογόνο ερέθισμα, έχει μελετηθεί λιγότερο συγκριτικά με την κορτιζόλη σιέλου σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Τα δείγματα σιέλου ελήφθησαν από τον ίδιο ερευνητή στη Μονάδα Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής.

Όλα τα δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν με τη χρήση του συστήματος Sarstedt Salivette® (Sarstedt Inc., Nuembrecht, Γερμανία). Τα δείγματα συλλέχθηκαν από τους γονείς- φροντιστές των παιδιών στο σπίτι, μετά τη συμμετοχή τους στη μελέτη κατά την πρώτη Κυριακή μετά το προγραμματισμένο ραντεβού για την ακαδημαϊκή και τη ηθική- γνωστική εξέταση. Πραγματοποιήθηκε δια ζώσης επίδειξη με λεπτομερείς γραπτές και προφορικές οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία της συλλογής σάλιου, οι οποίες δόθηκαν στους γονείς και τα παιδιά. Συγκεκριμένα, οι γονείς έλαβαν οδηγίες ότι η δειγματοληψία πρέπει να διεξαχθεί μετά το πλύσιμο του στόματος του παιδιού με νερό, και τουλάχιστον 30 λεπτά μετά το φαγητό, το ποτό, το βούρτσισμα των δοντιών, το εντατικό παιχνίδι ή την άσκηση. Σε περίπτωση που δεν ήταν δυνατή η παρακολούθηση των οδηγιών για οποιονδήποτε λόγο, ζητήθηκε από τους γονείς να επαναπρογραμματίσουν τη διαδικασία δειγματοληψίας για την επόμενη Κυριακή. Επίσης, προκειμένου να αυξηθεί η συμμόρφωση, οι γονείς έλαβαν οδηγίες να καταγράψουν τον ακριβή χρόνο έναρξης της συλλογής του δείγματος. Ζητήθηκε από τα παιδιά να κρατήσουν το τολύπιο βάμβακος στο στόμα τους για τουλάχιστον 2 λεπτά, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι αυτό ήταν επαρκώς εμποτισμένο. Στη συνέχεια, το τολύπιο βάμβακος τοποθετήθηκε σε πλαστικό σωλήνα, ο οποίος είχε ήδη επισημανθεί από τον ερευνητή με αριθμό που υποδεικνύει την ακολουθία και τον ακριβή χρόνο της δειγματοληψίας, και αποθηκεύτηκε στο ψυγείο στους 0–4°C. Όλα τα δείγματα που ελήφθησαν στο σπίτι επιστράφηκαν στον ερευνητή για περαιτέρω επεξεργασία εντός δύο ημερών από τη συλλογή.

Το σάλιο εξήχθη από το βαμβάκι στον εξωτερικό σωλήνα με φυγοκέντρηση του τολυπίου βάμβακος στα 3500 g επί 5 λεπτά και οι ποσότητες σάλιου αποθηκεύτηκαν στους -85 °C, μέχρι τη στιγμή της ανάλυσης. Όλες οι αναλύσεις της κορτιζόλης και της α-αμυλάσης πραγματοποιήθηκαν εις διπλούν. Οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης σιέλου προσδιορίστηκαν με τη χρήση της ανοσολογικής δοκιμασίας chemilluminescence (Elecsys Cortisol, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, CH), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η αναλυτική ευαισθησία ήταν 0,054 μg/dL και οι συντελεστές διακύμανσης μεταξύ της ανάλυσης και μεταξύ των δοκιμασιών (CV) ήταν 3,0% και 11,8% αντίστοιχα. Τα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου εκφράστηκαν σε μετρήσεις nmol/L. Οι μετρήσεις της α-αμυλάσης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του Συστήματος Κλινικής Χημείας Roche Cobas

6000 (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, CH), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ο μέσος όρος ενδοανάλυσης και ανάλυσης μεταξύ των δοκιμασιών ήταν λιγότερο από 2,5%. Τα επίπεδα α-αμυλάσης σιέλου εκφράστηκαν σε U / L.

21 Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτες (n) και σχετικές συχνότητες (%) για τις ποιοτικές μεταβλητές και ως Μέση (Τυπική απόκλιση) για τις ποσοτικές μεταβλητές. Για τη σύγκριση των ποσοτών (ποιοτικές μεταβλητές) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher exact test. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Shapiro-Wilk. Για τη σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ κάθε ομάδας και ομάδας ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney U. Ο έλεγχος Mann-Whitney U, χρησιμοποιήθηκε αρχικά, για την αξιολόγηση των μεταβολών (σε απόλυτες τιμές ή ποσοστιαία μεταβολή) των επιπέδων κορτιζόλης και α-αμυλάσης, πριν και μετά την εφαρμογή των δύο τεστ (ακαδημαϊκών επιδόσεων και ηθικής γνωστικής λειτουργίας) που χορηγήθηκαν στους συμμετέχοντες. Η ποσοστιαία μεταβολή υπολογίστηκε ως εξής: (τελική τιμή - αρχική τιμή των δοκιμασιών)*100/αρχική τιμή των δοκιμασιών. Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμήσουν αν κάθε μία από τις υποομάδες (ΔΑΦ, ΔΕΠΥ, ΕΜΔ, ΤΑ) καθώς και αν η ηλικία των συμμετεχόντων αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες των επιπέδων κορτιζόλης και α-αμυλάσης. Τα αποτελέσματα των πολλαπλών γραμμικών παλινδρομήσεων παρουσιάζονται ως μη προσαρμοσμένος $b \pm$ συντελεστές, τυπικό σφάλμα, p-value. Επίσης, παρουσιάζονται η τιμή F (df1, df2), p-value. Επιπλέον, επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανάλυσης διακύμανσης (repeated measures analysis of variance) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μεταβολών των επιπέδων κορτιζόλης και α-αμυλάσης στο τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων και στο τεστ ηθικής κρίσης, μεταξύ των κλινικών ομάδων. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο $p < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση λογισμικού IBM SPSS (version 24.0)

22 Αποτελέσματα

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 157 παιδιά (56 ΔΦΑ, 34 ΔΕΠΥ, 43 ΕΜΔ και 24 ΤΑ). Τα παιδιά στην ομάδα της ΔΦΑ ήταν σημαντικά νεότερα από τα παιδιά ΤΑ ($p=0.007$). Επίσης, ο δείκτης γενικής νοημοσύνης (general IQ) και λεκτικής νοημοσύνης (verbal IQ) ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στις κλινικές ομάδες (ΔΑΦ, ΔΕΠΥ, ΕΜΔ) από ό,τι στην ομάδα ΤΑ, (γενική νοημοσύνη $p=0.048$, $p<0.0001$, $p=0.048$ αντίστοιχα), (λεκτική νοημοσύνη $p=0.013$, $p=0.020$, $p=0.012$ αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές, σε ότι αφορά το φύλο μεταξύ κάθε μίας από τις κλινικές ομάδες σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ. Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τις αρχικές μετρήσεις και τις μετρήσεις πριν και μετά τις δοκιμασίες.

Όσον αφορά τις αρχικές μετρήσεις για την κορτιζόλη σιέλου δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των κλινικών ομάδων και της ομάδας ΤΑ. Σχετικά με την α -αμυλάση, στα παιδιά με ΔΕΠΥ φάνηκε ότι είχαν χαμηλότερη βραδινή α -αμυλάση ($p=0,017$), χαμηλότερη α -αμυλάση AUCi ($p=0,038$) και AUCg ($p=0,031$) σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ (Εικ. 1,2).

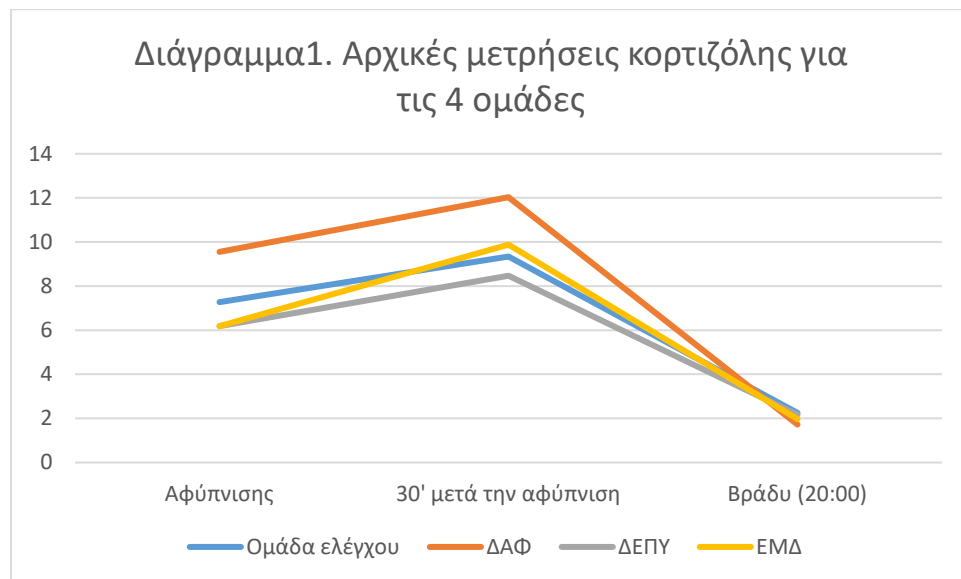
Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά και βασικές μετρήσεις του πληθυσμού της μελέτης ανά ομάδα

	TA N=24	ΔΦΑ N=56	ΔΕΠΥ N=34	ΕΜΑ N=43	ΣΥΝΟΛΟ N=157
Φύλο					
άρρεν, n (%)	16 (66,7)	49 (87,5)	22 (64,7)	25 (58,1)	112 (71,3)
θήλυ, n (%)	8 (33,3)	7 (12,5)	12 (35,3)	18 (41,9)	45 (28,7)
		p=0,057	p=1,00	p=0,604	
Ηλικία Μέση Τιμή (TA)	9,74 (1,98)	8,40 (1,60)	8,79 (1,43)	9,55 (1,64)	9,01 (1,72)
		p=0,007*	p=0,079	p=0,805	
Γενική Νοημοσύνη IQ	114,91 (13,26)	107,14 (16,95)	102,19 (10,11)	104,85 (14,01)	106,84 (14,85)
Μέση Τιμή (TA)		p=0,048*	p<0,0001*	p=0,048*	
Λεκτική Νοημοσύνη IQ	110,09 (15,53)	98,53 (17,78)	98,60 (15,34)	98,83 (17,78)	100,54 (17,36)
Μέση Τιμή (TA)		p=0,013*	p=0,020*	p=0,012*	
Κορτιζόλη (nmol/L) Μέση Τιμή (TA)					
Αφύπνιση	7,27 (4,06)	9,55 (8,94)	6,19 (3,34)	6,19 (3,65)	7,68 (6,42)
		p=0,385	p=0,359	p=0,347	
30' μετά την Αφύπνιση	9,34 (6,45)	12,03 (17,99)	8,47 (5,70)	9,88 (5,76)	10,35 (12,13)
		p=0,868	p=0,779	p=0,737	
20:00	2,25 (3,41)	1,72 (1,28)	2,17 (2,42)	1,97 (2,13)	1,96 (2,17)
		p=0,564	p=0,860	p=0,596	
CAR	2,08 (6,14)	2,48 (12,01)	2,27 (5,85)	3,70 (6,44)	2,68 (8,87)
		p=0,356	p=0,757	p=0,227	
SLOPE	-6,95 (8,17)	-10,51 (18,27)	-6,27 (6,96)	-7,90 (6,69)	-8,44 (13,70)
		p=0,724	p=0,814	p=0,677	
AUC _G	4368,29 (2483,55)	5353,30 (6873,17)	4064,73 (2052,55)	4510,1 (2096,21)	4730,83 (4613,33)
		p=0,965	p=0,834	p=0,849	
AUC _I	-1013,14 (2481,59)	-1865,67 (4189,21)	-575,07 (3002,72)	-128,38 (3072,06)	-1031,81 (3504,84)
		p=0,295	p=0,817	p=0,066	
Προ-Ακαδημαϊκό Τεστ	2,96 (2,06)	2,75 (1,86)	2,95 (2,42)	3,90 (4,76)	3,13 (3,04)
		p=0,542	p=0,828	p=0,713	

Μετά-Ακαδημαϊκό Τεστ	2,25 (1,06)	2,20 (1,45)	2,23 (1,11)	3,07 (2,44)	2,45 (1,70)
Προ Τεστ Ηθικής Κρίσης	2,74 (2,01)	2,84 (2,65)	3,29 (3,96)	4,47 (10,81)	3,36 (6,16)
Μετά Τεστ Ηθικής Κρίσης	1,80 (0,71)	2,45 (3,19)	2,22 (1,59)	2,41 (2,24)	2,28 (2,36)
α-amylase (U/L) Μέση Τιμή (TA)					
Αφύπνιση	119855,91 (72936,06)	103507,88 (71356,70)	122626,15 (83247,73)	126663,82 (96038,77)	115779,79 (80527,64)
30' μετά την αφύπνιση	137815,91 (79035,76)	101970,77 (70951,15)	98568,89 (61400,25)	113228,82 (85472,31)	109968,18 (74878,48)
20:00 Βραδυνή	192089,05 (139257,75)	135874,71 (91744,53)	111694,81 (77956,16)	136875,43 (95950,37)	140073,73 (101104,92)
AUC _G	12377225,00 (75955055,88)	8797726,47 (51022579,13)	81107307,69 (44140389,81)	94946483,82 (56857381,43)	94114028,41 (57008996,35)
AUC _I	32726892,86 (54603490,82)	10773608,82 (41912870,14)	-10862307,7 (60025095,65)	-51383,82 (70189829,31)	7216301,14 (56940060,01)
Προ-Ακαδημαϊκό Τεστ	209362,92 (133728,53)	163666,00 (96241,65)	160188,71 (106002,39)	175076,50 (110043,58)	173299,47 (108764,80)
Μετά-Ακαδημαϊκό Τεστ	205225,83 (115058,81)	194316,23 (159848,70)	184027,42 (108883,12)	196280,25 (148031,70)	194461,08 (139233,74)
Προ Τεστ Ηθικής Κρίσης	222134,17 (135881,46)	174868,68 (115154,05)	189847,67 (111713,93)	184835,25 (146504,83)	188354,43 (126891,18)
Μετά Τεστ Ηθικής Κρίσης	225497,50 (127328,01)	182612,35 (91279,94)	197880,34 (116545,01)	193707,69 (110258,10)	195932,17 (1081879,13)

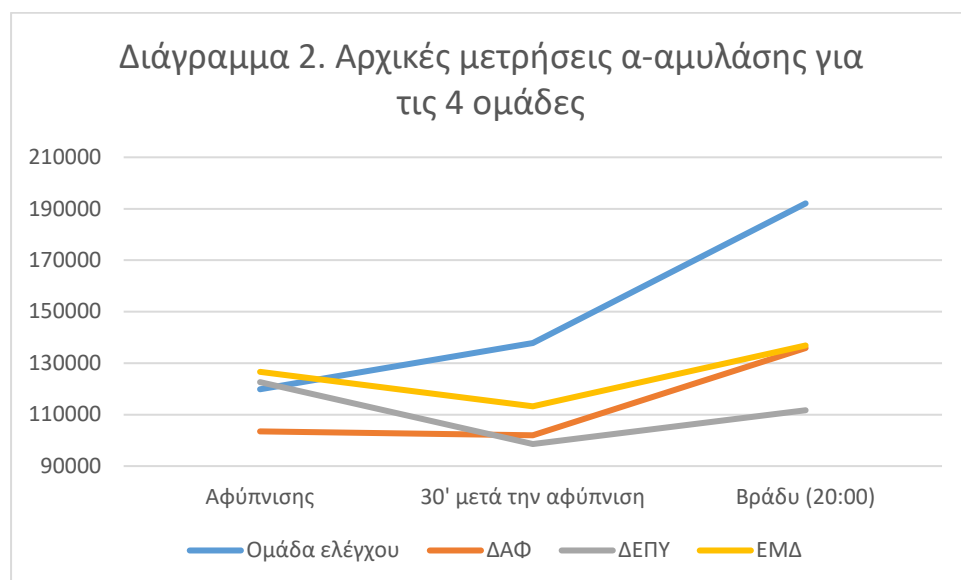
TA: παιδιά τυπικής ανάπτυξης, **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή, **CAR:** απόκριση κορτιζόλης στην αφύπνιση (Cortisol Awakening Response), **AUC_G:** εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve with respect to ground), **AUC_I:** εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve with respect to increase), **AT:** τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων, **Τεστ Αίσωπος:** τεστ ηθικής γνωστικής δοκιμασίας, * $p < 0,05$

Εικ.1 Αρχικές μετρήσεις κορτιζόλης



Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή, **CAR:** απόκριση κορτιζόλης στην αφύπνιση (Cortisol Awakening Response), 30' μετά, Βραδινή

Εικ.2 Αρχικές μετρήσεις α-αμυλάσης



Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή, α-αμυλάση αφύπνισης, 30' μετά, Βραδινή

22.1 Ημερήσια έκκριση της α-αμυλάσης σιέλου

Ο **πίνακας 2** δείχνει τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης όταν εξετάζει την κλινική ομάδα και την ηλικία ως προγνωστικούς παράγοντες για το επίπεδο α-αμυλάσης AUCg. **Στο μοντέλο 1** συμπεριλήφθηκε μόνο η κλινική ομάδα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ομάδες ΔΦΑ και ΔΕΠΥ είχαν σημαντικά χαμηλότερη α-αμυλάση AUCg σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,015$ και $p=0,010$ αντίστοιχα). **Στο μοντέλο 2**, η ηλικία προστέθηκε ως συγχυτικός παράγοντας και οι δύο ομάδες ΔΑΦ και ΔΕΠΥ είχαν ακόμη σημαντικά χαμηλότερη α-αμυλάση AUCg σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,027$ και $p=0,013$ αντίστοιχα) (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα (β, SE) από μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν καθοριστικούς παράγοντες των επιπέδων α -αμυλάσης AUCg (n=157)

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	b ± SE, p	Τιμή F (df1, df2), p	b ± SE, p	Τιμή F (df1, df2), p
Ομάδες (Αναφορά: Ομάδα ΤΑ)				
- ΔΦΑ	-35794523,5 ± 14511280,02, 0,015*	2,641	-35566487,2 ± 15938406,99, 0,027*	1,774
- ΔΕΠΥ	-42664942,3 ± 16420516,65, 0,010*	(3,128), 0,052	-43865979,1 ± 17360861,47,, 0,013*	(4,122), 0,138
- ΕΜΔ	-28825766,2 ± 15533397,24, 0,066		-28980372,2 ± 16093949, 70, 0,074	
Ηλικία (έτη)			-1179243,455 ± 3121971,994, 0,706	

ΤΑ: παιδιά τυπικής ανάπτυξης, **ΔΑΦ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή;; **SE:** τυπικό σφάλμα; **df:** βαθμοί ελευθερίας, *p<0,05

Ο **πίνακας 3** δείχνει τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης κατά την εξέταση της κλινικής ομάδας και της ηλικίας ως προγνωστικούς παράγοντες για την α-αμυλάση AUCi. Στο μοντέλο 1 συμπεριλήφθηκε μόνο η κλινική ομάδα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ομάδες ΔΕΠΥ και ΕΜΔ είχαν σημαντικά χαμηλότερη α-αμυλάση AUCi σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,009$ και $p=0,037$ αντίστοιχα). Στο μοντέλο 2, η ηλικία προστέθηκε ως συγχυτικός παράγοντας και μόνο η ομάδα της ΔΕΠΥ είχε ακόμη σημαντικά χαμηλότερη α-αμυλάση AUCi σε σύγκριση με τα παιδιά ΤΑ ($p = 0,038$) (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα (b, SE) από τα μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν τους καθοριστικούς παράγοντες των επιπέδων AUCi α-αμυλάσηςi (n=157)

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	b - SE, p	Τιμή F (df1, df2), p	b - SE, p	Τιμή F (df1, df2), p
Ομάδες (Ομάδα αναφοράς TA)	-21953284,0 ± 14496427,44,		-20603109,3 ± 15397554,43,,	
- ΔΦΑ	0,132	2,624	0,183	1,309
- ΔΕΠΥ	-43589200,5 ± 16403709,92, 0,009*	(3,128), 0,053	-35156799,8 ± 16771739,46, 0,038*	(4,122), 0, 270
- ΕΜΔ	-32778276,7 ± 15517498,50, 0,037*		-28518622,9 ± 15547818, 96, 0,069	
Ηλικία (έτη)			-1724222, 794 ± 3016031,259, 0,569	

TA: παιδιά τυπικής ανάπτυξης; **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού; **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας; **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή;; **SE:** τυπικό σφάλμα; **df:** βαθμοί ελευθερίας, *p<0,05

Ο **πίνακας 4** δείχνει τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης κατά την εξέταση της κλινικής ομάδας και της ηλικίας ως προγνωστικούς παράγοντες για τα βραδινά επίπεδα α-αμυλάσης. Στο μοντέλο 1 συμπεριλήφθηκε μόνο η κλινική ομάδα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι κλινικές ομάδες (ΔΦΑ, ΔΕΠΥ, ΕΜΔ) είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βραδινής α-αμυλάσης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,031$, $p=0,006$ και $p=0,046$ αντίστοιχα). Στο μοντέλο 2, η ηλικία προστέθηκε ως συγχυτικός παράγοντας. Μόνο η ομάδα ΔΕΠΥ είχε ακόμα σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα βραδινής α-αμυλάσης σε σύγκριση με τα παιδιά ΤΑ ($p = 0,016$) (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα (b, SE) από τα μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν τους καθοριστικούς παράγοντες των βραδινών επιπέδων α-αμυλάσης (n=157)

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	b - SE, p	Τιμή F (df1, df2), p	b - SE, p	Τιμή F (df1, df2), p
Ομάδες (Ομάδα αναφοράς ΤΑ)				
- ΔΦΑ	-56214,34 ± 25725,25, 0,031*	2,703 (3,130), 0,048	-44819,29 ± 28193,98,, 0,114	1,917 (4,124), 0,1 12
- ΔΕΠΥ	-80394,23 ± 28868,04, 0,006*		-74534,90 ± 30529,69, 0,016*	
- ΕΜΔ	-55213,62 ± 27386,62, 0,046*		-52066,51 ± 28344, 55, 0,069	
Ηλικία (έτη)			4262,75 ± 5490,87, 0,439	

ΤΑ: παιδιά τυπικής ανάπτυξης; **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού; **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας; **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή;; **SE:** τυπικό σφάλμα; **df:** βαθμοί ελευθερίας, *p<0,05

22.2 Απόκριση της κορτιζόλης και της α-αμυλάσης σιέλου στο στρες

Στην ανάλυση μεταξύ των ομάδων, οι ομάδες ΔΦΑ και ΔΕΠΥ παρουσίασαν υψηλότερη ποσοστιαία αύξηση της συγκέντρωσης της α-αμυλάσης μετά τη δοκιμασία ακαδημαϊκών δεξιοτήτων σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0.007$, $p=0.016$ αντίστοιχα). Όσον αφορά την ανάλυση εντός των ομάδων, τα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου μειώθηκαν και τα επίπεδα α-αμυλάσης αυξήθηκαν μετά τη δοκιμασία ακαδημαϊκής επίδοσης, τόσο στην ομάδα ΔΦΑ όσο και στην ομάδα ΔΕΠΥ σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0.012$, $p=0.025$ αντίστοιχα) (Πίνακας 5, Εικ. 3, 4).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των κλινικών ομάδων και της ομάδας ΤΑ πριν και μετά τη δοκιμασία ηθικής γνωστικής λειτουργίας. Ωστόσο, το επίπεδο της κορτιζόλης σιέλου μειώθηκε σημαντικά εντός της ομάδας ΤΑ μετά τη δοκιμασία ηθικής γνωστικής λειτουργίας ($p=0.019$) (Πίνακας 5, Εικ. 5, 6).

Πίνακας 5. Οι ποσοστιαίες μεταβολές της κορτιζόλης και της α-αμυλάσης ως απόκριση στη δοκιμασία ακαδημαϊκών επιδόσεων και στη δοκιμασία ηθικής γνωστικής κρίσης (Αίσωπος)

	Μεταβολή μετά το ΑΤ			Μεταβολή μετά το Τεστ «Αίσωπος»	
	Ομάδα	Μέσος όρος (SD)	τιμή p ^b	Μέσος όρος (SD)	τιμή p ^b
Κορτιζόλη (nmol/L)	ΤΑ	-4,76 (48,68)	0,165	-15,93 (36,45)	0,019*
	ΔΦΑ	-5,77 (48,18)	0,012*	4,24 (59,21)	0,336
	p-value^a	0,987		0,144	
	ΔΕΠΥ	-6,88 (45,49)	0,025*	4,61 (102,77)	0,069
	p-value^a	0,905		0,623	
	ΕΜΔ	16,72 (87,07)	0,435	2,32 (78,34)	0,054
	p-value^a	0,486		0,682	
α-αμυλάση (U/L)	ΤΑ	9,61 (60,44)	0,361	45,06 (145,56)	0,954
	ΔΦΑ	169,92 (1069,27)	0,007*	56,14 (273,77)	0,420
	p-value^a	0,024*		0,874	
	ΔΕΠΥ	33,33 (57,89)	0,016*	7,74 (36,63)	0,524
	p-value^a	0,013*		0,872	
	ΕΜΔ	15,15 (52,01)	0,313	56,68 (188,28)	0,132
	p-value^a	0,142		0,373	

Οι τιμές p values αναφέρονται σε συγκρίσεις μεταξύ ΤΑ και κλινικών ομάδων (για συνεχή αποτελέσματα και την ακριβή δοκιμασία του Fisher για κατηγορικές μεταβλητές).

^a τιμή p-value μεταξύ ΤΑ και κλινικών ομάδων ανάλυση (δοκιμασία Mann-Whitney U)

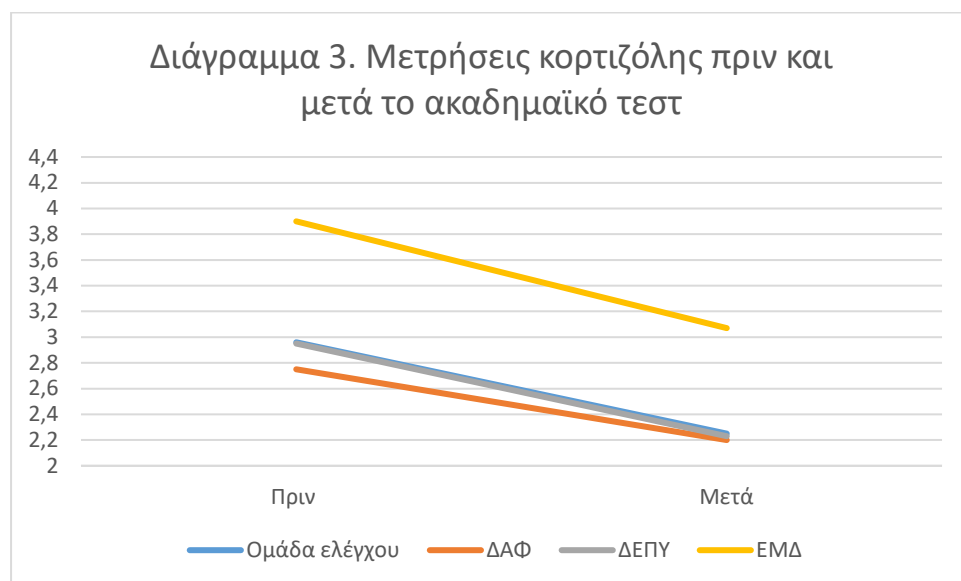
^b p-value για την ανάλυση μεταξύ των ομάδων

* Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (τιμή p < 0,05)

ΤΑ: παιδιά τυπικής ανάπτυξης; **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού; **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας; **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή; **ΑΤ:** τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων· **Τεστ Αίσωπος:** ηθική και γνωστική δοκιμασία; **SD:** τυπική απόκλιση

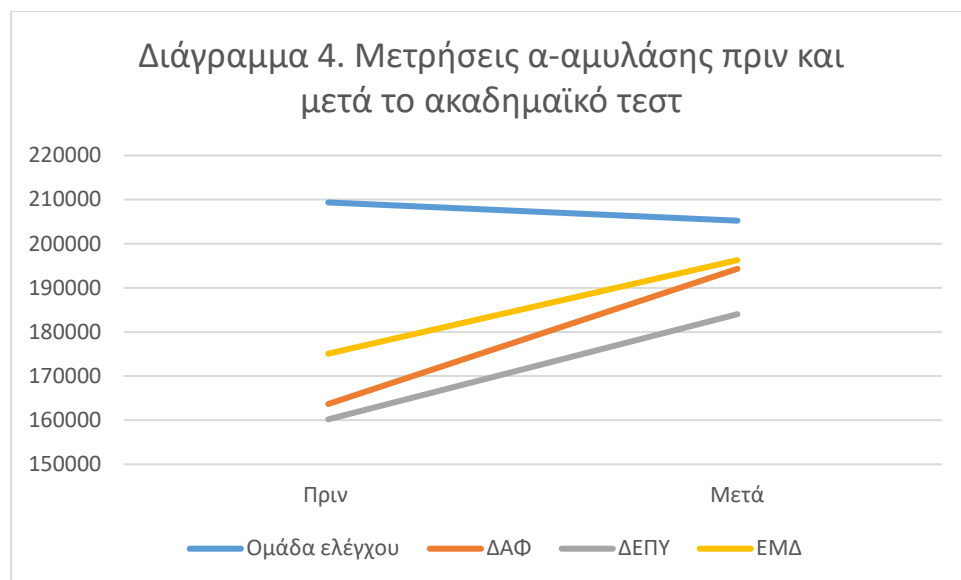
*p-value<0,005, Mann-Whitney, για τη σύγκριση κάθε ομάδας με την ομάδα ΤΑ

Εικ.3 Μέτρηση κορτιζόλης πριν και μετά το τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων ΑΤ



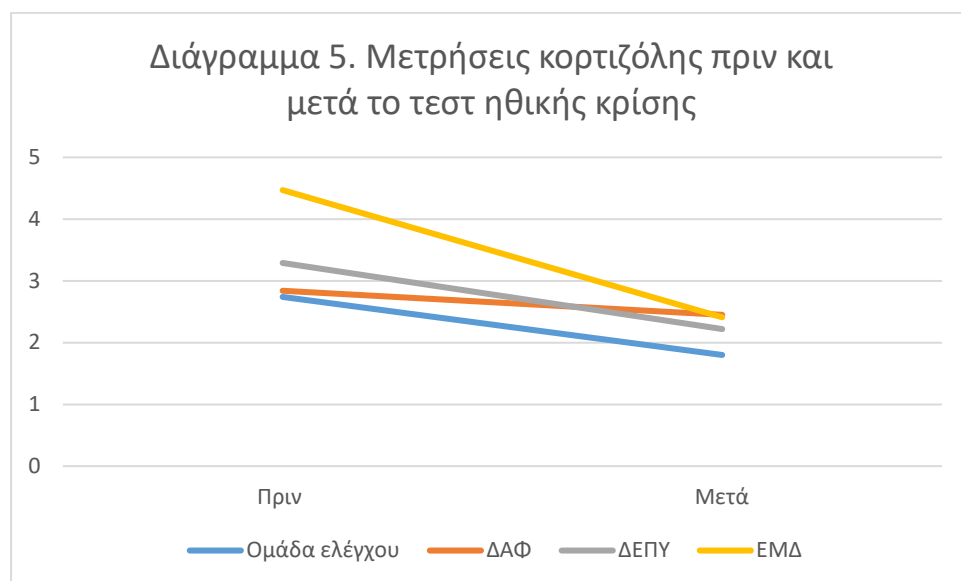
Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή **Τεστ Ακαδημαϊκών Δεξιοτήτων, πριν-μετά**

Εικ.4 Μέτρηση α-αμυλάσης πριν και μετά το τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων ΑΤ



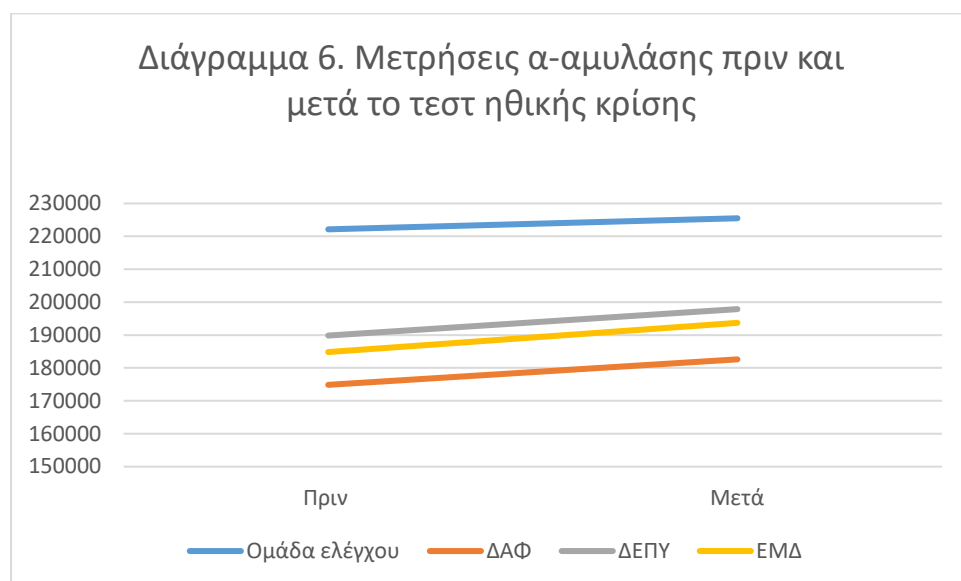
Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή **Τεστ Ακαδημαϊκών Δεξιοτήτων, πριν-μετά**

Εικ.5 Μέτρηση κορτιζόλης πριν και μετά το τεστ ηθικής γνωστικής λειτουργίας



Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή **Τεστ Ηθικής Γνωστικής λειτουργίας «Αίσωπος»,** πριν-μετά

Εικ.6 Μέτρηση α-αμυλάσης πριν και μετά το τεστ ηθικής γνωστικής λειτουργίας



Ομάδα Ελέγχου: παιδιά τυπικής ανάπτυξης **ΤΑ, ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή **Τεστ Ηθικής Γνωστικής λειτουργίας «Αίσωπος»,** πριν-μετά

Ο **Πίνακας 6**, δείχνει τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης του χρόνου στην κάθε ομάδα. Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ANOVA με διόρθωση Greenhouse-Geisser καθόρισαν ότι η μέση ποσοστιαία μεταβολή για την κορτιζόλη και την α-αμυλάση σιέλου δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο χρονικών σημείων για τις υποομάδες, ούτε μετά την εφαρμογή του AT ακαδημαϊκών επιδόσεων (για τα επίπεδα κορτιζόλης: $F(1,144) = 0,073$, $p = 0,974$, για τα επίπεδα α-αμυλάσης: $F(1,144) = 0,843$, $p = 0,472$) ούτε μετά το Τεστ «Αίσωπος» (για τα επίπεδα κορτιζόλης: $F(1,139) = 0,455$, $p = 0,714$, για τα επίπεδα α-αμυλάσης: $F(1,139) = 0,031$, $p = 0,993$) (**Πίνακας 6**).

Πίνακας 6. Ποσοστιαίες μεταβολές κορτιζόλης και α-αμυλάσης σιέλου ως απάντηση στο τεστ ακαδημαϊκής απόδοσης και στο τεστ ηθικής γνωστικής λειτουργίας «Αίσωπος» λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση χρόνου*ομάδας

	Ομάδα	ΑΤ ακαδημαϊκών επιδόσεων			Τεστ «Αίσωπος»		
		Μέσος όρος (SD)	F-τιμή ^a (df1-df2)	τιμή p	Μέσος όρος (SD)	F-τιμή ^a (df1-df2)	τιμή p
Κορτιζόλη (nmol/L)	TA	-4,76 (48,68)			-15,93 (36,45)		
	ΔΦΑ	-5,77 (48,18)	0,073	0,974	4,24 (59,21)	0,455	0,714
	ΔΕΠΥ	-6,88 (45,49)	(1,144)		4,61 (102,77)	(1,139)	
	ΕΜΔ	16,72 (87,07)			2,32 (78,34)		
α-αμυλάση (U/L)	TA	9,61 (60,44)			45,06 (145,56)		
	ΔΦΑ	169,92 (1069,27)	0,843	0,472	56,14 (273,77)	0,031	0,993
	ΔΕΠΥ	33,33 (57,89)	(1,144)		7,74 (36,63)	(1,139)	
	ΕΜΔ	15,15 (52,01)			56,68 (188,28)		

^a F- value είναι η στατιστική τιμή από τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ανάλυσης της διακύμανσης

* Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (τιμή p < 0,05)

TA: παιδιά τυπικής ανάπτυξης; **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού; **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας; **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή; **ΑΤ:** τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων· **Τεστ Αίσωπος:** ηθική και γνωστική δοκιμασία;
SD: τυπική απόκλιση

22.3 Δοκιμασία Ηθικής- Ενσυναισθητικής Ανταπόκρισης «Αίσωπος»

Ο **πίνακας 7** δείχνει τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης με τον έλεγχο Mann-Whitney U στη δοκιμασία της Ηθικής- Ενσυναισθητικής γνωστικής ανταπόκρισης «Αίσωπος», μεταξύ των ομάδων ΔΦΑ και των παιδιών ΤΑ. Η ομάδα της ΔΦΑ ως προς την ταυτοποίηση με τη θετική ηθική θέση είχε σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της εμπιστοσύνης και σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,040$ $p=0,038$ αντίστοιχα). Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα της ΔΦΑ είχε σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της χαράς, σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της έκπληξης και σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς άλλο συναίσθημα σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,001$, $p<0,0001$, $p=0,046$ αντίστοιχα). Ως προς την αυτοαναφορά του συναισθήματος των παιδιών ακούγοντας την ιστορία, τα παιδιά της ομάδας ΔΦΑ είχαν χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της έκπληξης συγκριτικά με τα παιδιά ΤΑ ($p<0,0001$) (**Πίνακας 7**).

Πίνακας 7. Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά από ταυτοποίηση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΔΦΑ και ΤΑ

ΗΘΙΚΗ ΘΕΣΗ		ΔΦΑ (n=43)	ΤΑ (n=28)	p-value
		Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	
Θ Ε Τ Ι Κ Η	Χαρά	4,47±2,19 (5, 0-8)	4,11±2,15 (4, 0-8)	0,506
	Εμπιστοσύνη	0,58±0,76 (0, 0-3)	0,96±0,84 (1, 0-3)	0,040
	Φόβος	1,65±1,57 (1, 0-5)	1,18±1,06 (1, 0-3)	0,323
	Έκπληξη	0,79±0,94 (0, 0-3)	0,96±1,14 (1, 0-3)	0,575
	Θλίψη	2,60±1,99 (3, 0-9)	1,75±1,01 (2, 0-5)	0,038
	Αηδία	0,74±1,12 (0, 0-5)	0,43±0,74 (0, 0-2)	0,238
	Θυμός	2,26±1,73 (2, 0-6)	3,04±1,71 (3, 0-8)	0,057
	Προσμονή	0,63±1,00 (0, 0-4)	1,00±1,36 (1, 0-5)	0,217
	Άλλο	1,09±1,34 (1, 0-5)	1,50±1,23 (2, 0-3)	0,130
Α Ρ Ν Η Τ Ι Κ Η	Χαρά	2,49±1,72 (2, 0-8)	1,29±1,38 (1, 0-6)	0,001
	Εμπιστοσύνη	0,49±0,77 (0, 0-3)	0,57±0,79 (0, 0-3)	0,571
	Φόβος	2,05±1,62 (2, 0-5)	1,68±0,95 (2, 0-3)	0,538
	Έκπληξη	0,60±1,00 (0, 0-5)	1,82±1,70 (1,5, 0-6)	0,000
	Θλίψη	3,79±2,67 (3, 0-10)	2,86±2,14 (2,5, 0-6)	0,167
	Αηδία	0,95±1,56 (0, 0-7)	0,46±0,69 (0, 0-2)	0,354
	Θυμός	2,81±1,75 (3, 0-10)	3,07±1,51 (3, 0-6)	0,327
	Προσμονή	0,58±0,82 (0, 0-3)	0,86±1,01 (0,5, 0-3)	0,279
	Άλλο	1,16±1,34 (1, 0-5)	2,32±2,33 (2, 0-9)	0,046
Α Α Υ Ν Τ Α Ο Φ Ο Ρ Α	Χαρά	3,12±3,74 (2, 0-15)	1,82±1,36 (2, 0-5)	0,494
	Εμπιστοσύνη	0,70±1,06 (0, 0-5)	0,39±0,63 (0, 0-2)	0,285
	Φόβος	1,51±1,90 (1, 0-7)	0,86±1,21 (0, 0-3)	0,147
	Έκπληξη	0,74±1,09 (0, 0-5)	1,86±1,38 (2, 0-4)	0,000
	Θλίψη	3,00±3,09 (2, 0-13)	2,96±2,01 (3, 0-6)	0,544
	Αηδία	1,07±1,52 (0, 0-6)	0,68±0,72 (1, 0-2)	0,740
	Θυμός	1,81±2,24 (1, 0-8)	2,07±2,04 (3, 0-7)	0,388
	Προσμονή	0,77±1,15 (0, 0-5)	1,39±1,57 (1, 0-5)	0,113
	Άλλο	2,19±3,02 (1, 0-14)	2,93±2,80 (2, 0-13)	0,071

Mann-Whitney U, p<0.05

Ο **πίνακας 8** δείχνει τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης με τον έλεγχο Mann-Whitney U στη δοκιμασία της Ηθική- Ενσυναισθητικής γνωστικής ανταπόκρισης «Αίσωπος», μεταξύ των ομάδων της ΔΕΠΥ και των παιδιών ΤΑ. Η ομάδα της ΔΕΠΥ ως προς την ταυτοποίηση με τη θετική ηθική θέση είχε σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της εμπιστοσύνης και σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της προσμονής σε σύγκριση με την ομάδα των παιδιών ΤΑ ($p=0,004$ $p=0,006$ αντίστοιχα). Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα της ΔΕΠΥ είχε σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της εμπιστοσύνης και σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της έκπληξης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p=0,040$, $p=0,011$, αντίστοιχα). Ως προς την αυτοαναφορά του συναισθήματος των παιδιών ακούγοντας την ιστορία, τα παιδιά της ομάδας ΔΕΠΥ είχαν χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της έκπληξης και της αηδίας συγκριτικά με τα παιδιά ΤΑ ($p=0,013$, $p=0,023$) (**Πίνακας 8**).

Πίνακας 8. Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά από ταυτοποίηση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΔΕΠΥ και ΤΑ

ΗΘΙΚΗ ΘΕΣΗ		ΔΕΠΥ (n=32)	ΤΑ (n=28)	p-value
		Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	
Θ Ε Τ Ι Κ Η	Χαρά	4,72±2,28 (4,5 ,1-10)	4,11±2,15 (4, 0-8)	0,406
	Εμπιστοσύνη	0,41±0,71 (0, 0-3)	0,96±0,84 (1, 0-3)	0,004
	Φόβος	1,69±1,69 (1, 0-6)	1,18±1,06 (1, 0-3)	0,386
	Έκπληξη	0,56±0,84 (0, 0-3)	0,96±1,14 (1, 0-3)	0,161
	Θλίψη	2,22±1,98 (2, 0-9)	1,75±1,01 (2, 0-5)	0,558
	Αηδία	0,16±0,45 (0, 0-2)	0,43±0,74 (0, 0-2)	0,106
	Θυμός	3,16±2,41 (2,5 ,0-12)	3,04±1,71 (3, 0-8)	0,768
	Προσμονή	0,25±0,51 (0, 0-2)	1,00±1,36 (1, 0-5)	0,006
	Άλλο	1,59±1,64 (1, 0-7)	1,50±1,23 (2, 0-3)	0,903
Α Ρ Ν Η Τ Ι Κ Η	Χαρά	2,50±1,78 (2,5 ,0-8)	1,29±1,38 (1, 0-6)	0,003
	Εμπιστοσύνη	0,22±0,49 (0, 0-2)	0,57±0,79 (0, 0-3)	0,040
	Φόβος	2,16±1,78 (2, 0-6)	1,68±0,95 (2, 0-3)	0,489
	Έκπληξη	0,88±1,36 (0, 0-6)	1,82±1,70 (1,5 ,0-6)	0,011
	Θλίψη	3,41±2,28 (3, 0-8)	2,86±2,14 (2,5 ,0-6)	0,398
	Αηδία	0,28±0,46 (0, 0-1)	0,46±0,69 (0, 0-2)	0,387
	Θυμός	3,66±2,16 (3,5 ,0-9)	3,07±1,51 (3, 0-6)	0,300
	Προσμονή	0,41±0,62 (0, 0-2)	0,86±1,01 (0,5 ,0-3)	0,088
	Άλλο	1,41±2,12 (0,5 ,0-8)	2,32±2,33 (2, 0-9)	0,065
Α Α Υ Ν Τ Α Ο Φ Ο Ρ Α	Χαρά	2,72±3,11 (2, 0-14)	1,82±1,36 (2, 0-5)	0,477
	Εμπιστοσύνη	0,34±0,60 (0, 0-2)	0,39±0,63 (0, 0-2)	0,740
	Φόβος	1,50±2,11 (1, 0-10)	0,86±1,21 (0, 0-3)	0,202
	Έκπληξη	1,03±1,40 (0, 0-5)	1,86±1,38 (2, 0-4)	0,013
	Θλίψη	2,94±2,70 (2, 0-10)	2,96±2,01 (3, 0-6)	0,616
	Αηδία	0,34±0,75 (0, 0-3)	0,68±0,72 (1, 0-2)	0,023
	Θυμός	2,50±2,24 (2, 0-9)	2,07±2,04 (3, 0-7)	0,460
	Προσμονή	1,00±2,02 (0, 0-8)	1,39±1,57 (1, 0-5)	0,076
	Άλλο	2,50±2,38 (2, 0-8)	2,93±2,80 (2, 0-13)	0,563

Mann-Whitney U, p<0.05

Ο **πίνακας 9** δείχνει τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης με τον έλεγχο Mann-Whitney U στη δοκιμασία της Ηθικής- Ενσυναισθητικής γνωστικής ανταπόκρισης «Αίσωπος», μεταξύ των ομάδων των ΕΜΔ και των παιδιών ΤΑ. Η ομάδα των ΕΜΔ ως προς την ταυτοποίηση με τη θετική ηθική θέση είχε σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα των παιδιών ΤΑ ($p= 0,045$). Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα των ΕΜΔ είχε σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ ($p= 0,042$). Ως προς την αυτοαναφορά του συναισθήματος των παιδιών ακούγοντας την ιστορία, τα παιδιά της ομάδας των ΕΜΔ είχαν χαμηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της έκπληξης συγκριτικά με τα παιδιά ΤΑ ($p=0,007$) (**Πίνακας 9**).

Πίνακας 9. Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά την αναγνώριση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΕΜΔ και ΤΑ

ΗΘΙΚΗ ΘΕΣΗ		ΕΜΔ (n=50)	ΤΑ (n=28)	p-value
		Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	Μέση Τιμή ±ΤΑ (Διάμεσος, Εύρος)	
Θ Ε Τ Ι Κ Η	Χαρά	4,46±1,99 (4, 0-10)	4,11±2,15 (4, 0-8)	0,587
	Εμπιστοσύνη	0,70±0,86 (1, 0-4)	0,96±0,84 (1, 0-3)	0,095
	Φόβος	1,28±1,31 (1, 0-5)	1,18±1,06 (1, 0-3)	0,987
	Έκπληξη	0,66±1,02 (0, 0-4)	0,96±1,14 (1, 0-3)	0,203
	Θλίψη	2,72±2,03 (3, 0-8)	1,75±1,01 (2, 0-5)	0,045
	Αηδία	0,36±0,85 (0, 0-3)	0,43±0,74 (0, 0-2)	0,371
	Θυμός	2,44±1,53 (2,5 ,0-6)	3,04±1,71 (3, 0-8)	0,226
	Προσμονή	0,52±0,81 (0, 0-3)	1,00±1,36 (1, 0-5)	0,105
	Άλλο	1,44±1,81 (1, 0-7)	1,50±1,23 (2, 0-3)	0,387
Α Ρ Ν Η Τ Ι Κ Η	Χαρά	1,86±1,57 (1, 0-6)	1,29±1,38 (1, 0-6)	0,069
	Εμπιστοσύνη	0,38±0,64 (0, 0-2)	0,57±0,79 (0, 0-3)	0,261
	Φόβος	1,74±1,16 (2, 0-5)	1,68±0,95 (2, 0-3)	0,978
	Έκπληξη	1,48±1,83 (1, 0-7)	1,82±1,70 (1,5 ,0-6)	0,208
	Θλίψη	4,10±2,42 (4, 0-10)	2,86±2,14 (2,5 ,0-6)	0,042
	Αηδία	0,32±0,77 (0, 0-4)	0,46±0,69 (0, 0-2)	0,158
	Θυμός	3,10±2,30 (3,5 ,0-10)	3,07±1,51 (3, 0-6)	0,911
	Προσμονή	0,48±0,76 (0, 0-3)	0,86±1,01 (0,5 ,0-3)	0,096
	Άλλο	1,24±1,47 (1, 0-6)	2,32±2,33 (2, 0-9)	0,057
Α Α Υ Ν Τ Α Ο Φ Ο Ρ Α	Χαρά	2,42±3,08 (1, 0-15)	1,82±1,36 (2, 0-5)	0,966
	Εμπιστοσύνη	0,68±0,94 (0, 0-3)	0,39±0,63 (0, 0-2)	0,249
	Φόβος	1,02±1,27 (1, 0-5)	0,86±1,21 (0, 0-3)	0,433
	Έκπληξη	1,08±1,58 (0, 0-5)	1,86±1,38 (2, 0-4)	0,007
	Θλίψη	3,40±2,95 (2,5 ,0-13)	2,96±2,01 (3, 0-6)	0,772
	Αηδία	0,46±0,81 (0, 0-4)	0,68±0,72 (1, 0-2)	0,086
	Θυμός	2,18±2,31 (1,5 ,0-10)	2,07±2,04 (3, 0-7)	0,992
	Προσμονή	0,90±2,04 (0, 0-13)	1,39±1,57 (1, 0-5)	0,052
Άλλο	2,52±2,59 (2, 0-9)	2,93±2,80 (2, 0-13)	0,412	

Mann-Whitney U, p<0.05

22.4 Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων (Faces Test)

Ο **πίνακας 10** παρουσιάζει τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, στις πειραματικές συνθήκες του τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων προσώπου (Faces Test). Στατιστικά σημαντικές διαφορές, τόσο στο Τεστ προσώπου όσο και στο τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων στα μάτια και το στόμα, υπήρξαν στη μέση τιμή της ηλικίας και του φύλου. Ειδικότερα τα παιδιά που ανήκαν στην ομάδα της ΤΑ να έχουν μεγαλύτερη μέση ηλικία και το μεγαλύτερο ποσοστό σε κορίτσια σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες (Τεστ προσώπου: $p=0,049$, $p=0,002$, Τεστ μάτια και στόμα $p=0,037$, $p=0,045$ αντίστοιχα) (**Πίνακας 10**).

Πίνακας 10. Περιγραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στις πειραματικές συνθήκες Πρόσωπα και Μάτια & Στόμα

Πειραματική Συνθήκη	Ομάδες	N	Ηλικία (έτη, mean \pm SD)	Φύλο, Θήλεα%
Πρόσωπα (Α' Μέρος)	ΔΦΑ	47	8,6 \pm 1,6	14,9%
	ΔΕΠΥ	25	8,9 \pm 1,3	12,0%
	ΜΔ	51	9,1 \pm 1,7	41,2%
	ΤΑ	30	10,0 \pm 2,2	43,3%
	Σύνολο	153	9,1 \pm 1,8	28,8%
	p-value		0,043*	0,002***
Μάτια & Στόμα (Β' Μέρος)	ΔΦΑ	44	8,7 \pm 1,6	15,9%
	ΔΕΠΥ	21	9,0 \pm 1,4	9,5%
	ΜΔ	36	9,2 \pm 1,5	33,3%
	ΤΑ	21	10,0 \pm 2,0	38,1%
	Σύνολο	122	9,1 \pm 1,7	23,8%
	p-value		0,031**	0,045***

*Kruskal Wallis test, ** ANOVA, ***Pearson Chi-Square, p<0.05

Ο **πίνακας 11 και 12** παρουσιάζει τα αποτελέσματα μετά τη χορήγηση της πειραματικής συνθήκης του τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων προσώπου μεταξύ των συμμετεχόντων. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στο Τεστ προσώπου υπήρξαν στη μέση τιμή αναγνώρισης συναισθημάτων στο πρόσωπο μεταξύ της ομάδας ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ ($p=0,038$), με τη ομάδα της ΔΦΑ να σημειώνει χαμηλότερο σκορ. Όσον αφορά το τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων στα μάτια και το στόμα, στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν στη μέση τιμή αναγνώρισης συναισθημάτων στο στόμα μεταξύ της ομάδας της ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ και μεταξύ της ομάδας της ΔΦΑ και των παιδιών με ΕΜΔ ($p=0,037$, $p=0,006$ αντίστοιχα), με την ομάδα των παιδιών με ΔΦΑ να αναγνωρίζει λιγότερο τα συναισθήματα από τις εκφράσεις του στόματος. (**Πίνακας 11, 12**).

Πίνακας 11. Αποτελέσματα στην πειραματική συνθήκη Πρόσωπα

Ομάδες	N	Βαθμολογία
		Median [min,max]
ΔΦΑ	47	8,0 [4-9]*
ΔΕΠΥ	25	8,0 [3-10]
ΕΜΔ	51	8,0 [4-10]
ΤΑ	30	8,0 [6-10]*
p-value		0,038

Kruskal-Wallis, $p < 0.05$, * δείχνει ανάμεσα σε ποια γκρουπ υπάρχουν οι σημαντικές διαφορές

Πίνακας 12. Αποτελέσματα στην πειραματική συνθήκη Μάτια & Στόμα

ΟΜΑΔΕΣ	N	Βαθμολογία (Διάμεσος, min-max)	
		Μάτια	Στόμα
ΔΦΑ	44	6,0 (3-9)	6,0 (3-9)*^
ΔΕΠΥ	21	7,0 (3-9)	7,0 (2-10)
ΕΜΔ	36	7,0 (4-9)	7,0 (3-10)^
ΤΑ	21	8,0 (5-9)	8,0 (5-10)*
p-value	122	0.356	0.006

Kruskal-Wallis, $p < 0.05$, *, ^ δείχνουν ανάμεσα σε ποια γκρουπ υπάρχουν οι σημαντικές διαφορές

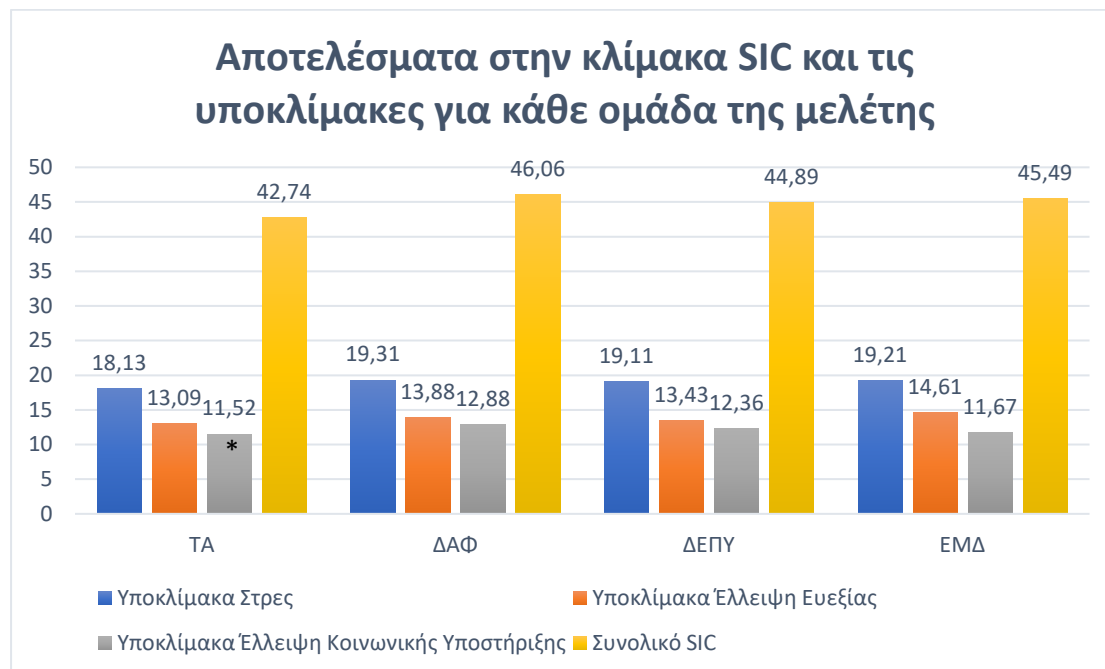
Ο **πίνακας 13** παρουσιάζει τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου SiC, της αυτοαναφοράς των παιδιών σχετικά με το αντιλαμβανόμενο στρες. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ερωτηματολόγιο SiC υπήρξαν στην υποκλίμακα «Έλλειψη Κοινωνικής Υποστήριξης», στη μέση τιμή μεταξύ της ομάδας ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ ($p=0,045$), με τη ομάδα της ΔΦΑ να σημειώνει χαμηλότερο σκορ, όσον αφορά την κοινωνική υποστήριξη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν επίσης και στη μέση τιμή στο συνολικό σκορ του αντιλαμβανόμενου στρες μεταξύ της ομάδας της ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ ($p=0,019$), με την ομάδα των παιδιών με ΔΦΑ να δηλώνει υψηλότερο αντιλαμβανόμενο στρες (**Πίνακας 13**, Εικ. 7).

Πίνακας. 13 Μετρήσεις αντιλαμβανόμενου στρες με το ερωτηματολόγιο SIC του πληθυσμού της μελέτης ανά ομάδα

	ΤΑ N=24	ΔΑΦ N=56	ΔΕΠΥ N=34	ΕΜΔ N=43	ΣΥΝΟΛΟ N=157
Υποκλίμακα Στρες Μέση Τιμή (ΤΑ)	18,13 (2,24)	19,31 (2,96) p=0,116	19,11 (2,71) p=0,281	19,21 (2,91) p=0,134	19,08 (2,82)
Υποκλίμακα Έλλειψη Ευεξίας Μέση Τιμή (ΤΑ)	13,09 (3,48)	13,88 (3,69) p=0,448	13,43 (3,52) p=0,919	14,61 (19,25) p=0,328	13,78 (3,82)
Υποκλίμακα Έλλειψη Κοινωνικής Υποστήριξης Μέση Τιμή (ΤΑ)	11,52 (2,33)	12,88 (2,69) p=0,045*	12,36 (2,57) p=0,298	11,67 (2,89) p=0,682	12,22 (2,69)
Συνολικό SIC Μέση Τιμή (ΤΑ)	42,74 (5,12)	46,06 (5,86) p=0,019*	44,89 (4,66) p=0,106	45,49 (7,37) p=0,179	45,09 (5,99)

ΤΑ: παιδιά τυπικής ανάπτυξης, **ΔΦΑ:** διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ:** διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ:** ειδική μαθησιακή διαταραχή, Mann-Whitney U. Όλες οι συγκρίσεις έχουν γίνει μεταξύ της ομάδας ΤΑ και κάθε μία από τις υπόλοιπες 3 ομάδες (ΔΦΑ, ΔΕΠΥ, ΕΜΔ) $p < 0.05$

Εικ 7: Αποτελέσματα ερωτηματολογίου της κλίμακας SiC και τις υποκλίμακες για κάθε ομάδα της μελέτης



* , ^ δείχνουν ανάμεσα σε ποια γκρουπ υπάρχουν οι σημαντικές διαφορές

ΤΑ παιδιά τυπικής ανάπτυξης, **ΔΦΑ**: διαταραχή του φάσματος του αυτισμού, **ΔΕΠΥ**: διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας, **ΕΜΔ**: ειδική μαθησιακή διαταραχή
SiC αντιλαμβνόμενο στρες (Stress in Children)

23 Συζήτηση

23.1 Δοκιμασία ενσυναισθητικής και ηθικής- γνωστικής ανταπόκρισης «Αίσωπος»

Η δοκιμασία της Ηθικής- Ενσυναισθητικής ανταπόκρισης «Αίσωπος», ανέδειξε σημαντικά στοιχεία μεταξύ των ομάδων ΔΦΑ, ΔΕΠΥ, ΕΜΔ και των παιδιών ΤΑ. Η ομάδα της ΔΦΑ ως προς την ταυτοποίησή της με τη θετική ηθική θέση δήλωνε λιγότερες φορές σε στατιστικά σημαντικά επίπεδο το συναίσθημα της εμπιστοσύνης, ενώ αναφέρει περισσότερες φορές το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται υψηλά ποσοστά άγχους και κατάθλιψης σε παιδιά και εφήβους με ΔΦΑ (Sterling L., et al. 2015). Τα συναισθήματα και η συναισθηματική προσέγγιση και ανταπόκριση των ατόμων επηρεάζονται από την εσωτερική κατάσταση σωματικής διέγερσης μέσω της συνυπολόγισης. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ΔΦΑ συνδέονται με δυσκολίες στην αναγνώριση των συναισθημάτων των άλλων και στη ρύθμιση των δικών τους συναισθημάτων, καθώς και με ελλείμματα στην ToM (de Wied et al., 2006, J. Decety 2010, Russell, 1996, Zalla T., et al., 2015).

Οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν στην αναγνώριση των βασικών συναισθημάτων στα άτομα με ΔΦΑ. Ωστόσο ορισμένες μελέτες που χρησιμοποίησαν δοκιμασίες και σε πιο σύνθετα συναισθήματα, αναφέρουν ελλείμματα, τόσο σε βασικά όσο και σε σύνθετα συναισθήματα στα παιδιά με ΔΦΑ σε σύγκριση με τους συνομηλίκους Τα σύνθετα συναισθήματα ήταν πιο δύσκολο να αναγνωριστούν, σε σύγκριση με τα βασικά συναισθήματα για ολόκληρο το δείγμα. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία και ενδεχομένως τα πιο σύνθετα συναισθήματα όπως η εμπιστοσύνη και η έκπληξη, να είναι πιο δύσκολο να αναγνωριστούν και να ταυτιστούν για την ομάδα της ΔΦΑ. Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα της ΔΦΑ είχε σημαντικά υψηλότερα σκορ ως προς το συναίσθημα της χαράς. Εδώ φαίνεται να υπάρχουν ελλείμματα και ως προς τις δύο συνιστώσες τις ενσυναίσθησης, τη συναισθηματική και τη γνωστική αλλά και τη θεωρία του νου ή αδυναμία του παρατηρητή να εναρμονιστεί με μια συναισθηματική κατάσταση Eisenberg & Miller, 1987. Ή ακόμα το συναίσθημα του παρατηρητή να μην ταιριάζει απόλυτα με μια συγκυρία ή να είναι οποιαδήποτε αντίδραση στη συναισθηματική κατάσταση του άλλου, ακόμη και αντίθετη (π.χ.

νιώθω χαρά στη λύπη, ή σε ένα δυσάρεστο γεγονός Stotland, Sherman, & Shaver, 1971). Η δυσκολία των παιδιών με ΔΦΑ εντοπίζονται κυρίως στο να κρίνουν, να εξηγήσουν, να ερμηνεύσουν ή να προβλέψουν τη συμπεριφορά του άλλου, χωρίς όμως την πρόθεση να βλάψουν τους άλλους (Baron-Cohen, 1995; Whiten, 1991, Baron-Cohen S., Wheelwright S. 2004).

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της δοκιμασίας μεταξύ των ομάδων της ΔΕΠΥ και των παιδιών ΤΑ. Η ομάδα της ΔΕΠΥ ως προς την ταυτοποίηση με τη θετική ηθική θέση είχε σημαντικά χαμηλότερα σκορ ως προς το συναίσθημα της εμπιστοσύνης και της προσμονής σε σύγκριση με την ομάδα των παιδιών. Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα της ΔΕΠΥ είχε σημαντικά χαμηλότερη σκορ ως προς το συναίσθημα της εμπιστοσύνης και της έκπληξης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ. Ως προς την αυτοαναφορά του συναισθήματος των παιδιών ακούγοντας την ιστορία, τα παιδιά της ομάδας ΔΕΠΥ δήλωναν συγκριτικά λιγότερες φορές το συναίσθημα της έκπληξης και της αηδίας συγκριτικά με τα παιδιά ΤΑ. Στη ΔΕΠΥ είναι λιγότερο γνωστή η συσχέτισή της με την κοινωνική και ηθική κρίση και πιθανούς διαμεσολαβητικούς παράγοντες (Thomason, E., et al 2014). Οι συγκρίσεις μεταξύ ομάδων παιδιών με ή χωρίς ΔΕΠΥ στις μελέτες, δείχνουν ελάχιστες ή καθόλου διαφορές σε κοινωνικο-ηθική συλλογιστική κρίση, παρόλο που τα άτομα με ΔΕΠΥ αναφέρουν περισσότερα αντικοινωνικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Έτσι φαίνεται ότι η ηθική κρίση επηρεάζεται από την παρουσία της ΔΕΠΥ, λόγω της εκτελεστικής δυσλειτουργίας και της μικρότερης αναπτυξιακής πορείας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (Stams G et al., 2006, Thomason, E., et al 2014). Ωστόσο χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες για την ανάδειξη των πιθανόν διαμεσολαβητικών παραγόντων και τα γενικά γνωστικά και κοινωνικά ελλείμματα στη ΔΕΠΥ.

Μια από τις καινοτομίες αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση της ενσυναιθητικής – ηθικής και κοινωνικής κρίσης σε ομάδα παιδιών με ΕΜΔ. Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δε βρέθηκαν αντίστοιχες μελέτες ή αξιόπιστα ερευνητικά αποτελέσματα. Στην έρευνα αυτή η ομάδα των ΕΜΔ ως προς την ταυτοποίηση με τη θετική ηθική θέση είχε σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα των παιδιών ΤΑ. Ως προς την ταυτοποίηση με την αρνητική ηθική θέση η ομάδα των ΕΜΔ είχε σημαντικά

υψηλότερη μέση τιμή ως προς το συναίσθημα της θλίψης σε σύγκριση με την ομάδα ΤΑ.

Τα κοινωνικά και διαπροσωπικά χαρακτηριστικά των παιδιών με ΜΔ δεν έχουν μελετηθεί τόσο, όσο άλλες παράμετροι της διαταραχής. Ωστόσο οι ερευνητές επισημαίνουν τις ελλείψεις κοινωνικές δεξιότητες σε παιδιά με ΜΔ, καθώς και τις συναισθηματικές και κοινωνικές τους δυσκολίες. Επιπλέον αναφέρονται και πολλές κοινωνικές και συναισθηματικές ικανότητες όπως (η ενσυναίσθηση, η ηθική κρίση), οι οποίες είναι φτωχές ή περιορισμένες σε παιδιά με ΜΔ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (GARY H. BACHARA, 1976, Bauminger N., Kimhi-Kind I., 2008, Bryan, T., Burstein, K., & Ergul, C., 2004). Σε μελέτες που έχουν γίνει σε φοιτητές με δυσλεξία, οι συμμετέχοντες με ΕΜΔ παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη αυτοαναφερόμενη κατάθλιψη και στρες από ό, τι η ομάδα ελέγχου και συσχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερες δεξιότητες ανάγνωσης (Nelson J, Liebel S.,2017). Στην ανασκόπηση των Mugnaini et al. (2009), επιβεβαιώνεται η ΕΜΔ ως παράγοντας κινδύνου για αυξημένη εσωτερίκευση, άγχος και καταθλιπτική συμπτωματολογία. Σε άλλη έρευνα που συμμετείχαν φοιτητές με δυσλεξία, ΔΕΠΥ και συνδυαστικά ΔΕΠΥ και δυσλεξία, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο βρέθηκε ως κύρια επίδραση για το φύλο, οι γυναίκες με δυσλεξία που ανέφεραν περισσότερα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους από τους άνδρες με δυσλεξία (Nelson J, Gregg N., 2012). Έτσι τα αυξημένα συναισθήματα θλίψης στη δοκιμασία, θα μπορούσαν να αποδοθούν στην αυξημένη συναισθηματική ευαλωτότητα των παιδιών με ΕΜΔ.

23.2 Δοκιμασία αναγνώρισης συναισθημάτων στο πρόσωπο

Τα αποτελέσματα μετά τη χορήγηση της πειραματικής συνθήκης του τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων προσώπου μεταξύ των συμμετεχόντων, έδειξαν σημαντικές διαφορές στο Τεστ προσώπου μεταξύ της ομάδας ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ, με τη ομάδα της ΔΦΑ να σημειώνει χαμηλότερο σκορ. Όσον αφορά το τεστ αναγνώρισης συναισθημάτων στα μάτια και το στόμα, στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν στην αναγνώριση συναισθημάτων στο στόμα, μεταξύ της ομάδας της ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ και ΕΜΔ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Πολλές μελέτες

αναφέρουν ελλείμματα αναγνώρισης συναισθημάτων σε παιδιά με ΔΦΑ, όταν δοκιμάζονται με διαφορετικούς τρόπους έκφρασης (πρόσωπο, φωνή, σώμα) τόσο σ βασικά, όσο και σε πιο σύνθετα συναισθήματα (Fridenson-Hayo S. et al., 2016, Rosenblau G., 2017, Golan O, Sinai-Gavrilov Y, Baron-Cohen S. 2015). Τα παιδιά και οι ενήλικες με ΔΦΑ φαίνεται να δείχνουν μειωμένη προσοχή στο πρόσωπο και στις εκφράσεις του προσώπου. Η τροποποίηση της προσοχής, συγκεκριμένα στην περιοχή των ματιών του προσώπου έχει σημαντική επίδραση στην αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου στα άτομα με ΔΦΑ.

23.3 Κλίμακα αντιλαμβανόμενου στρες SiC (Stress in Children)

Τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου SiC, της αυτοαναφοράς των παιδιών σχετικά με το αντιλαμβανόμενο στρες, έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην υποκλίμακα «Έλλειψη Κοινωνικής Υποστήριξης» και στο συνολικό σκορ του αντιλαμβανόμενου στρες, μεταξύ της ομάδας της ΔΦΑ και της ομάδας των παιδιών ΤΑ. Τα αποτελέσματα αυτά, συμπίπτουν με άλλες μελέτες που δείχνουν ότι άτομα με ΔΦΑ αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κοινωνικής υποστήριξης και ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τους ΤΑ. Επιπλέον, τα ευρήματα δείχνουν σημαντικές άμεσες επιπτώσεις της κοινωνικής υποστήριξης και του αντιληπτικού στρες στην ποιότητα ζωής σε άτομα με ΔΦΑ (Bishop-Fitzpatrick L, Mazefsky C, Eack S.,2018). Οι ενήλικες με ΔΦΑ αναφέρεται ότι αντιμετωπίζουν σημαντικά πιο στρεσογόνα συμβάντα ζωής, αντιλαμβανόμενο στρες και χαμηλότερες ικανότητες και στρατηγικές αντιμετώπισης του στρες στην καθημερινή ζωή από τους ΤΑ. Επίσης το αντιλαμβανόμενο στρες και τα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής συσχετίζονται με τα κοινωνικά ελλείμματα της ΔΦΑ (Bishop-Fitzpatrick L, Minshew N, Mazefsky C, Shaun M, Eack S.,2017, Hirvikoski T, Blomqvist M., 2015). Τέλος και οι ομάδες της ΔΕΠΥ και ΕΜΔ αναφέρουν υψηλότερο αντιλαμβανόμενο στρες συγκριτικά με την ομάδα ΤΑ, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

23.4 Ημερήσια Δραστηριότητα του συστήματος στρες

Δεν προκύπτουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά το ημερήσια προφίλ της κορτιζόλης σιέλου μεταξύ των κλινικών ομάδων και της ομάδας ΤΑ. Η έκκριση κορτιζόλης σιέλου συμπεριφέρθηκε με τον αναμενόμενο τρόπο σε όλες τις ομάδες μελέτης, με απότομη αύξηση κορτιζόλης μετά το ξύπνημα και σταθερή μείωση προς το βράδυ. Επιπλέον, όπως ήταν αναμενόμενο, η α-αμυλάση και η κορτιζόλη διαπιστώθηκε ότι έχουν αντίθετα ημερήσια πρότυπα σε όλες τις ομάδες μελέτης (Nater & Rohleder, 2009).

23.5 Κορτιζόλη σιέλου

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα υπάρχοντα ερευνητικά στοιχεία που δεν τεκμηριώνουν καμία διαφορά στην CAR και την αρχική κορτιζόλη μεταξύ των παιδιών με ΔΕΠΥ και των παιδιών ΤΑ (Sondeijker et al., 2007) ή αποδεικνύουν ότι οι διαφορές αυτές εξηγούνται καλύτερα από συννοσηρότητες (Corominas et al., 2012?; Freitag et al., 2009; Northover, Thapar, Langley, Fairchild, & Goosen, 2016). Επιπλέον, αν και υπάρχουν κάποιες ασυνέπειες στη βιβλιογραφία, στους υποτύπους της ΔΕΠΥ, μετά τον αποκλεισμό συννοσηρότητας, μπορεί να διαφέρουν όσον αφορά τις απαντήσεις της κορτιζόλης στο στρες. Αν και ο υπερκινητικός/παρορμητικός και απρόσεκτος τύπος της ΔΕΠΥ έχει συσχετιστεί με μειωμένη δραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ (Angeli et al., 2018;; Maldonado, Trianes, Cortés, Moreno, & Escobar, 2009), (Hastings et al. 2009), εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αφύπνιση, την αρχική τιμή, ή μετά το στρεσογόνο ερέθισμα στα επίπεδα κορτιζόλης μεταξύ των τριών υποτύπων της ΔΕΠΥ (Hastings, Fortier, Utendale, Simard, & Robaey, 2009). Πέραν πάσης αμφιβολίας, η ανάλυση του δείγματός μας βάσει του υποτύπου της ΔΕΠΥ, θα μπορούσε να παράσχει περισσότερες γνώσεις σχετικά με την ετερογένεια της διαταραχής. Τα ευρήματά μας σχετικά με τους ημερήσιους ρυθμούς της κορτιζόλης στο σάλιο σε παιδιά με ΔΕΠΥ θα μπορούσαν να αποδοθούν στο γεγονός ότι: i. Τα παιδιά με ΔΕΠΥ και συννοσηρές συνθήκες αποκλείστηκαν από τη μελέτη,

και ii. Η ομάδα της ΔΕΠΥ αποτελείται κυρίως από παιδιά με διάγνωση ΔΕΠΥ συνδυασμένου τύπου.

Αν και τα ευρήματα σχετικά με τη λειτουργία του άξονα ΥΓΕ μεταξύ των ατόμων με ΔΦΑ αποκλίνουν, σε αρκετές μελέτες, τα επίπεδα απογευματινής και βραδινής κορτιζόλης έχουν βρεθεί σταθερά υψηλότερα σε παιδιά με ΔΦΑ συγκριτικά με την ομάδα μαρτύρων. (Corbett, Mendoza, Wegelin, Carmean, & Levine, 2008?; Marinovic-Curin et al., 2008). Παρ' όλα αυτά, τα αρνητικά ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με τις διαφορές της ημερήσιας έκκρισης σιελογόνου κορτιζόλης σε παιδιά με ΔΦΑ συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν φυσιολογικούς ημερήσιους ρυθμούς ή / και καθόλου τροποποιήσεις σε συγκεκριμένες πτυχές του κύκλου της ημερήσιας έκκρισης της κορτιζόλης, όπως το CAR, AUC_g, AUC_i, Slope ή μεμονωμένες μετρήσεις σε παιδιά με ΔΦΑ (Zinke, Fries, Kliegel, Kirschbaum, & Dettenborn, 2010; Kidd et al., 2013; Corbett, Mendoza, Abdullah, Wegelin, & Levine, 2006).

23.6 α-αμυλάση σιέλου

Τα παιδιά με ΔΕΠΥ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα α-αμυλάσης το βράδυ και μειωμένη α-αμυλάση AUC_g και AUC_i σε σύγκριση με τα παιδιά ΤΑ, με προσαρμοσμένη την ηλικία. Επιπλέον, τα παιδιά με ΔΦΑ παρουσίασαν μειωμένη AUC_g σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ΤΑ, που έχει προσαρμοστεί για την ηλικία. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν χαμηλότερη συνολική έκκριση α-αμυλάσης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών και στις δύο ομάδες των παιδιών με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, η οποία ήταν η πρώτη για την καταγραφή ημερήσιας διακύμανσης της α-αμυλάσης σιέλου σε παιδιά με ΔΕΠΥ, η διάγνωση της ΔΕΠΥ σε προεφηβικής ηλικίας παιδιά δεν βρέθηκε να επηρεάζει το ημερήσιο προφίλ της έκκρισης α-αμυλάσης στο σάλιο (Angeli et al., 2018). Αντίθετα, τα ευρήματα της τρέχουσας μελέτης έδειξαν ότι τα παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν χαμηλότερη βραδινή α-αμυλάση και χαμηλότερη ημερήσια α-αμυλάση συνολικά. Παρά την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τις βασικές ημερήσιες μεταβολές στα επίπεδα της α-αμυλάσης σιέλου σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, έχει αποδειχθεί ότι η διαταραχή διαγωγής σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερη δραστηριότητα της α-

αμυλάσης σιέλου, μεταξύ των αγοριών με προβλήματα εξωτερίκευσης (Angyal et al., 2016). Επιπλέον, μια προηγούμενη μελέτη διαπίστωσε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης α-αμυλάσης σιέλου και των διαταραχών εσωτερίκευσης και μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης α-αμυλάσης και των διαταραχών εξωτερίκευσης (Bae et al., 2015).

Οι μελέτες των βιοδεικτών του ΑΝΣ στη ΔΦΑ γενικά συγκλίνουν στη θεωρία της υπερ-διέγερσης του ΑΝΣ που σχετίζονται με συμπαθητική υπερδιέγερση, παρασυμπαθητική υποδραστηριότητα, ή μη τυπική αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων στη ΔΦΑ (ανασκόπηση Cheshire & Freeman, 2012). Ωστόσο, το εύρημά μας σχετικά με χαμηλότερη ημερήσια έκκριση α-αμυλάσης σιέλου σε παιδιά με ΔΦΑ, θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως υποδραστικότητα του ΣΝΣ σε σύγκριση με τα παιδιά ΤΑ. Αυτό είναι σύμφωνο με περιορισμένες παρατηρήσεις της αυτόνομης υποδιέγερσης σε παιδιά με ΔΦΑ.

Μια μελέτη που εξέτασε τα επίπεδα της απογευματινής α-αμυλάσης, της κορτιζόλης σιέλου και το μέγεθος της κόρης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, έδειξε μεγαλύτερο μέγεθος της κόρης, χαμηλότερα επίπεδα α-αμυλάσης και μικρή ημερήσια διακύμανση της α-αμυλάσης σιέλου σε παιδιά με ΔΦΑ (Anderson, Colombo, & Unruh, 2014). Επιπλέον, αναφέρουμε μια μελέτη που αποκάλυψε συμπαθητική υπο-δραστηριότητα σε παιδιά με ΔΦΑ με δείκτη χαμηλότερης ηλεκτροδερμικής δραστηριότητας, αν και σε αντίθεση με τις περισσότερες προηγούμενες μελέτες που δείχνουν αυξημένο ή αμετάβλητο εύρος μέσης τιμής ηλεκτροδερμικής δραστηριότητας σε παιδιά με ΔΦΑ (Bujnakova et al., 2016). Επιπλέον, οι διαφορές στα επίπεδα α-αμυλάσης σιέλου μεταξύ των παιδιών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και των παιδιών της ομάδας ελέγχου ΤΑ, ενδέχεται να τροποποιούνται εν μέρει από το επίπεδο λειτουργικότητας. Σύμφωνα με μια προηγούμενη μελέτη σχετικά με τις διαφορές στην ημερήσια έκκριση της σιελικής κορτιζόλης και α-αμυλάσης σε παιδιά με ΔΦΑ, διαπιστώθηκαν μεταβολές στα επίπεδα της α-αμυλάσης, κατά τη σύγκριση κλινικών ομάδων στρωματοποιημένων με βάση το δείκτη νοημοσύνης IQ (Kidd et al., 2013). Επιπλέον, τα χαμηλότερα επίπεδα ημερήσιας α-αμυλάσης έχουν συσχετιστεί με αυξανόμενο χρόνο στρες στα παιδιά με άσθμα (Wolf, Nicholls, & Chen, 2008). Είναι αξιοσημείωτο ότι, αν και τα παιδιά με άσθμα είχαν χαμηλότερη ημερήσια έκκριση α-αμυλάσης με υψηλότερο

χρόνιο στρες, δεν βρέθηκε καμία διαφορά στην κορτιζόλη (Wolf et al., 2008). Έτσι, τα ευρήματά μας σχετικά με τη χαμηλότερη ημερήσια έκκριση α-αμυλάσης, μπορεί να είναι ενδεικτικό του υψηλότερου χρόνιου στρες και στα παιδιά με ΔΕΠΥ και στα παιδιά με ΔΦΑ. Τέλος, αν και η α-αμυλάση έχει αναγνωριστεί σε πολλές μελέτες ως έγκυρος και αξιόπιστος δείκτης της δραστηριότητας ΣΝΣ, έχει υποστηριχθεί ότι θα μπορούσε επίσης να αντικατοπτρίζει την παρασυμπαθητική δραστηριότητα (Bosch, Veerman, de Geus, & Proctor, 2011). Έτσι, μπορεί να είναι απλοϊκό να ερμηνευτεί αυστηρά η χαμηλότερη ημερήσια έκκριση της α-αμυλάσης σε παιδιά με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ ως υποδραστικότητα του ΣΝΣ σε σύγκριση με τα παιδιά ΤΑ.

23.7 Απόκριση στο στρες

Τόσο το τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων, όσο και το τεστ ηθικής γνωστικής λειτουργίας δεν ήταν σε θέση να παράξουν στατιστικά σημαντική ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕ σε οποιαδήποτε από τις ομάδες μελέτης. Ωστόσο, το τεστ ακαδημαϊκής επίδοσης, διαπιστώθηκε ότι παράγει αύξηση των επιπέδων α-αμυλάσης σιέλου στα παιδιά με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ. Από την άλλη πλευρά, η ηθική γνωστική δοκιμασία δεν βρέθηκε να ενεργοποιεί σημαντικά το ΣΝΣ σε οποιαδήποτε από τις ομάδες μελέτης. Ωστόσο, η μέση ποσοστιαία μεταβολή για την κορτιζόλη σιέλου και την α-αμυλάση μετά τις δύο δοκιμασίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Ενώ, το ΣΝΣ ενεργοποιείται αμέσως μετά την έναρξη ενός στρεσογόνου παράγοντα, η ενεργοποίηση του άξονα ΥΓΕ ακολουθεί με χρονική καθυστέρηση (Chrousos, 2009;; Chrousos, & Pervanidou, 2014). Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της κορτιζόλης σταδιακά αυξάνονται με τη μέγιστη τιμή σε περίπου 20-30 λεπτά μετά το στρεσογόνο παράγοντα και επιστρέφει στην αρχική τιμή εντός 50-60 λεπτών μετά την έκθεση στο στρες (Engert et al., 2011). Αντίθετα, τα επίπεδα της α-αμυλάσης κορυφώνονται πολύ γρήγορα και επιστρέφουν στην αρχική τιμή εντός 10 λεπτών (Bae et al., 2015). Στη μελέτη μας υποθέτουμε ότι η δειγματοληψία του σάλιου στα 5 λεπτά μετά από κάθε δοκιμασία επέτρεψε τη λήψη μιας αύξησης στα μέσα επίπεδα της α-αμυλάσης, τουλάχιστον στις ομάδες ΔΕΠΥ και ΔΦΑ, αλλά όχι στην κορτιζόλη σιέλου. Υπάρχει μια ευρεία συμφωνία σε όλες τις μελέτες ότι τόσο το σωματικό όσο

και το ψυχολογικό στρες προκαλούν αύξηση των επιπέδων α-αμυλάσης (Granger, Kivlighan, El-Sheikh, Gordis, & Stroud, 2007). Επιπλέον, ακόμα κι αν η α-αμυλάση είναι ένας ευαίσθητος δείκτης τόσο για τους ψυχολογικούς όσο και για τους φυσικούς στρεσογόνους παράγοντες, η απάντηση της κορτιζόλης σιέλου μπορεί να προκληθεί από πιο απαιτητικές στρεσογόνες δοκιμασίες (Van Stegeren, Wolf, & Kindt, 2008). Επίσης, όσον αφορά τις αποκρίσεις της κορτιζόλης, υπάρχει πιθανότητα ότι η συλλογή δεδομένων το πρώι θα μπορούσε να έχει μεταβάλει ή παρεμποδίσει την παρατήρηση μιας αδύναμης απόκρισης από τον άξονα ΥΥΕ μεταξύ των συμμετεχόντων Έτσι, δεν είμαστε σε θέση να διεξάγουμε ένα οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τη μείωση εντός ομάδων της σιελικής κορτιζόλης μετά τη δοκιμασία ακαδημαϊκών επιδόσεων σε ομάδες ΔΕΠΥ και ΔΦΑ, και μετά τη δοκιμασία ηθικής γνωστικής λειτουργίας στην ομάδα ΤΑ, καθώς μπορεί να αποδοθεί στο φυσιολογικό ημερήσιο προφίλ αυτού του ενζύμου (Chrousos & Pervanidou, 2014). Τέλος, μέχρι σήμερα, η μόνη διαθέσιμη μετα-ανάλυση που επικεντρώνεται ιδιαίτερα στην συσχέτιση της αντιδραστικότητας της κορτιζόλης και της διάγνωσης της ΔΕΠΥ, δεν βρήκε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δύο μεταβλητών (Kamradt et al., 2018).

Και οι δύο δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για να προκαλέσουν στρες σε αυτή τη μελέτη ήταν ήπιοι στρεσογόνοι παράγοντες και δεν περιλάμβαναν άμεση φυσική απειλή (Herman & Cullinan, 1997). Ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ότι η γνωστική φύση και η ήπια ένταση των δοκιμασιών διαδραμάτισαν εξέχοντα ρόλο στη μη εμφάνιση διαφορών μεταξύ των ομάδων, όσον αφορά την απάντηση στο στρες (Herman & Cullinan, 1997, Van Stegeren et al., 2008) . Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η μόνη προηγούμενη μελέτη που βρέθηκε και μέτρησε α-αμυλάση ως δείκτη της απάντησης του ΣΝΣ σε έναν στρεσογόνο παράγοντα (δηλαδή η φλεβοκέντηση) σε παιδιά με ΔΕΠΥ, δεν έδειξε σημαντικά αποτελέσματα (Angeli et al., 2018). Επίσης, τα κοινωνικά πρότυπα πρόκλησης στρες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς ειδικά στην έρευνα για τον αυτισμό. Ωστόσο, η μειωμένη ακρίβεια στην ανίχνευση της κοινωνικής απειλής μπορεί να εμποδίσει την πρόκληση κοινωνικού στρες σε παιδιά με ΔΦΑ ακόμη και κατά τη διάρκεια αξιόπιστων και έγκυρων πρωτοκόλλων κοινωνικού στρες (όπως για παράδειγμα το Trier social stress test TSST-C) (Lanni et al., 2012). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα παιδιά ΔΦΑ υψηλής

λειτουργικότητας αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα άγχους καθώς συνειδητοποιούν όλο και περισσότερο τις δικές τους κοινωνικές προκλήσεις (White, Oswald, Ollendick, & Scahill, 2010). Με άλλα λόγια, έχει προταθεί ότι η δομημένη διαπροσωπική αλληλεπίδραση μπορεί να είναι λιγότερο απειλητική από τις φυσικές, καθημερινές αλληλεπιδράσεις.

Επιπλέον, οι δοκιμασίες πρόκλησης στρες που χρησιμοποιήθηκαν στην τρέχουσα μελέτη θα πρέπει να συνοπολογιστούν με βάση το ότι η απάντηση σε ένα δυνητικά στρεσογόνο ερέθισμα περιλαμβάνει επίσης την αντίληψη ενός ατόμου για το εν λόγω ερέθισμα. Η ακαδημαϊκή αυτοεκτίμηση, το αντιλαμβανόμενο στρες και η διέγερση του ΥΥΕ άξονα έχουν αναφερθεί ότι είναι στενά αλληλένδετες (Lindahl, Theorell, & Lindblad, 2005; Ng, Koh, & Chia, 2003). Ωστόσο, το τεστ ακαδημαϊκής επίδοσης που διεξήχθη στην τρέχουσα μελέτη δεν είναι ένας καινούριος παράγοντας στρες, δεδομένου ότι το περιεχόμενό του είναι παρόμοιο με τα καθήκοντα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των ακαδημαϊκών επιδόσεων στα ελληνικά σχολεία. Έτσι, το γεγονός ότι τα παιδιά σε όλες τις ομάδες μελέτης ήταν εξοικειωμένα με το πλαίσιο της ακαδημαϊκής δοκιμασίας, θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στα μη σημαντικά αποτελέσματα που βρέθηκαν, όσον αφορά την ανταπόκριση του συστήματος στρες. Από την άλλη πλευρά, η ηθική – γνωστική δοκιμασία, ενώ είναι γνωστική ως προς τη φύση της, ήταν ποιοτικά διαφορετική από το τεστ ακαδημαϊκής επίδοσης.

Η ηθική κρίση θεωρείται ότι συνδέεται στενά με τη Θεωρία του Νου (ToM), καθώς είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε τις πεποιθήσεις, τις επιθυμίες και τις προθέσεις των άλλων, ώστε να προβούν σε σωστές ηθικές κρίσεις (Li, Zhu, & Gummerum, 2014). Ωστόσο, αν και η ηθική- γνωστική δοκιμασία θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως έχουσα ένα συναισθηματικό στοιχείο, εντούτοις δεν χειραγωγεί ρητά το κοινωνικό περιβάλλον. Επίσης, η χορήγηση αυτής της δοκιμασίας, δεν έγινε αντιληπτή από τους συμμετέχοντες ως δυσάρεστο ερέθισμα, δεδομένου ότι σε γενικές γραμμές οι μύθοι που περιλαμβάνονταν ήταν ευχάριστοι όσον αφορά το περιεχόμενό τους. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι μια κρίσιμη διαφορά μεταξύ των δύο δοκιμασιών ήταν, ότι στην περίπτωση της ακαδημαϊκής επίδοσης τα παιδιά γνώριζαν το γεγονός ότι ήταν ένα έργο αξιολόγησης των επιδόσεων, ενώ όσον αφορά το έργο ηθικής και κοινωνικής γνώσης τα παιδιά ότι δεν

αξιολογούνται, ενώ η δοκιμασία είχε παιγνιώδη χαρακτήρα. Είναι, λοιπόν, πιθανόν αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο τεστ να εμπλέκεται στη σημαντική αύξηση των επιπέδων α-αμυλάσης σε παιδιά με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ακαδημαϊκής επίδοσης, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της ηθικής γνωστικής εργασίας (Corbett, Muscatello, & Baldinger, 2018).

24 Περιορισμοί της μελέτης

Ορισμένοι περιορισμοί θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν κατά τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης. Ο σχεδιασμός του συγχρονικού τύπου της μελέτης δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή αιτιωδών συμπερασμάτων. Επιπλέον, μια πιθανή πηγή περιορισμού θα μπορούσε να είναι το σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος του πληθυσμού μας, το οποίο δεν τυχαιοποιήθηκε. Ως εκ τούτου, τα ευρήματά μας δεν μπορούν να γενικευτούν. Επίσης, τα αγόρια υπερτερούν σημαντικά έναντι των κοριτσιών σε όλες τις ομάδες μελέτης. Ωστόσο, στις αναλύσεις δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων.

Όσον αφορά τη διαδικασία δειγματοληψίας σιέλου, θα ήταν ωφέλιμο η συλλογή δειγμάτων σιέλου να γινόταν για περισσότερες από 3 φορές την ημέρα, προκειμένου να ληφθεί ακριβέστερη εκτίμηση της ημερήσιας έκκρισης κορτιζόλης και α-αμυλάσης. Επιπλέον, η διαδικασία δειγματοληψίας περιορίζεται σε λήψεις μίας μόνο ημερας ίδια, ενώ έχει αποδειχθεί ότι τουλάχιστον όσον αφορά τα επίπεδα της κορτιζόλης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ημερών δειγματοληψίας (Clow, Hucklebridge, Stalder, Evans, & Thorn, 2010). Επιπλέον, ένας ακόμη περιορισμός προέρχεται από την έλλειψη της δειγματοληψίας πολλαπλών χρονικών σημείων κατά τη διάρκεια και χορήγηση των δύο δοκιμασιών. Πιο συγκεκριμένα, η δειγματοληψία σιέλου 5 λεπτά μετά το στρεσογόνο παράγοντα μπορεί να εμπόδιζε την κορτιζόλη σιέλου στην εμφάνιση των μεταβολών που προκαλείται από το στρες. Έτσι, τα ευρήματά μας σχετικά με την απόκριση της κορτιζόλης σιέλου και στις δύο δοκιμασίες είναι ενδεικτικά της ανταπόκρισης του άξονα ΥΥΕ στους στρεσογόνους παράγοντες που χορηγούνται και δεν αποτελούν αποδεικτικά στοιχεία. Στο μέλλον ίσως εφαρμοστεί μια συμπληρωματική πιο αυστηρή προσέγγιση που να περιλαμβάνει πολλαπλά δείγματα σιέλου κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών της ακαδημαϊκής επίδοσης και της ηθικής γνωστικής λειτουργίας. Η προσέγγιση αυτή θα παράσχει τη δυνατότητα αξιολόγησης των μεταβολών των απαντήσεων στο στρες σχετικά με διαφορετικές υποενότητες των δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν στην τρέχουσα μελέτη. Επίσης, μια διαφορά του σχεδιασμού της παρούσας μελέτης σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες είναι ότι χορηγήθηκαν δύο δοκιμασίες διαδοχικά. Έχει αποδειχθεί ότι η προηγούμενη εμπειρία σε στρεσογόνα ερεθίσματα

μπορεί να μεταβάλει την ανταπόκριση σε έναν επόμενο στρεσογόνο παράγοντα, με έμφαση στα κατεχολαμινεργικά συστήματα (Sabban & Serona, 2007). Τέλος, η μελέτη αυτή δεν περιλαμβάνει μέτρα αυτο-αναφοράς ή συμπεριφορικής παρατήρησης που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών, όπως έχουν γίνει σε αρκετές προηγούμενες μελέτες ψυχοκοινωνικού στρες (Mikita et al., 2015. Simon & Corbett, 2013). Αυτό θα έδινε την ευκαιρία να διερευνηθούν οι προτεινόμενες συσχετίσεις μεταξύ των φυσιολογικών ευρημάτων και των παραμέτρων, όπως η υποκειμενική εμπειρία σε στρεσογόνους παράγοντες. Ωστόσο, οι περισσότεροι από τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν οφείλονται κυρίως στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ομάδων μελέτης: όπως η νεαρή ηλικία των συμμετεχόντων και οι εγγενείς δυσκολίες στην κοινωνική αλληλεπίδραση και συνεργασία, ιδίως στην ομάδα της ΔΦΑ. Έτσι, το σύνολο του πρωτοκόλλου προσαρμόστηκε στις ανάγκες αυτών των ειδικών πληθυσμιακών ομάδων, προκειμένου να αυξηθεί η συμμόρφωση.

25 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη συμβάλει στα υφιστάμενα στοιχεία σχετικά με τις μεταβολές του συστήματος τους στρες στα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Αν και ο άξονας ΥΓΕ και το ΣΝΣ εργάζονται σε συντονισμό για τη δημιουργία της κατάλληλης φυσιολογικής προσαρμογής που συνδέεται με την αντίδραση στο στρες, η ακριβής φύση του συντονισμού (δηλαδή της πρόσθετης/διαδραστικής, αντίθετης ή συμπληρωματικής) είναι μέχρι σήμερα αμφισβητήσιμη (Chrousos & Pervanidou, 2014; Granger, Kivlighan, El-Sheikh, Gordis, & Stroud, 2007). Είναι ενδιαφέρον, οι αλλαγές που βρέθηκαν σχετικά με τα ημερήσια επίπεδα α-αμυλάσης σιέλου σε παιδιά με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ, ενώ η λειτουργία του άξονα ΥΓΕ δεν διέφερε μεταξύ των κλινικών ομάδων και των μαρτύρων. Παρ'όλα αυτά, αποδεικνύεται ότι οι απαντήσεις του συστήματος του στρες σε μια δοκιμασία ακαδημαϊκής επίδοσης και σε μια δοκιμασία ηθικής γνωστικής λειτουργίας, δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων μελέτης. Τα ευρήματά μας είναι ενδεικτικά της ιδιαιτερότητας της κορτιζόλης σιέλου και της α-αμυλάσης ως δεικτών διαφορετικών αξόνων του συστήματος στρες. Σε γενικές γραμμές, τα ευρήματά μας εντάσσονται στην ευρύτερη βιβλιογραφία που δείχνει αυτόνομη δυσλειτουργία τόσο σε παιδιά με ΔΕΠΥ, όσο και σε παιδιά με ΔΦΑ (Cheshire & Freeman, 2012; Robe, Dobrean, Cristea, Păsărelu, & Predescu, 2019).

Δεδομένου ότι σε αυτή τη μελέτη δε συλλέχτηκαν στοιχεία σχετικά με τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, δεν είναι βέβαιο εάν τα επίπεδα της α-αμυλάσης συνδέονται άμεσα με το ΣΝΣ (Bosch et al., 2011). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι περιελάβανε παιδιά χωρίς φάρμακα και χωρίς συννοσηρότητα. Έτσι, τα αποδεικτικά στοιχεία της απορρύθμισης του ΑΝΣ συνδέεται πιθανώς με την ίδια τη διαταραχή της ΔΕΠΥ και της ΔΦΑ. Μελλοντικές κατευθύνσεις μπορούν να περιλαμβάνουν μια περιεκτικότερη και λεπτομερή ταυτόχρονη εξέταση του άξονα ΥΓΕ και της λειτουργίας του ΑΝΣ, δεδομένου ότι να παρέχει μια πληρέστερη εικόνα της διέγερσης και της απάντησης στο στρες στα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Επιπλέον, η χρήση των γνωστικών

δοκιμασιών για την απόκριση στο στρες μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας για τους τομείς της αξιολόγησης της απάντησης του συστήματος στρες σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, ωστόσο ανέδειξαν στατιστικά σημαντικά στοιχεία της ενσυναισθητικής-ηθικής ανταπόκρισης στις ομάδες ΔΦΑ και ΔΕΠΥ.

Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση για πρώτη φορά της δραστηριότητας του συστήματος στρες και της ενσυναισθητικής-ηθικής ανταπόκρισης σε παιδιά με ΕΜΔ. Παρόλο που δε βρέθηκαν σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τα παιδιά με ΕΜΔ, σχετικά με τους βιοδείκτες του στρες, εντούτοις, υπήρξαν κάποια ευρήματα σχετικά με την ΕΜΔ και την ταυτοποίηση αρνητικών συναισθημάτων. Ενδεχομένως η ΕΜΔ να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυξημένα προβλήματα εσωτερίκευσης, άγχος και καταθλιπτική συμπτωματολογία (Nelson J, Gregg N., 2012). Θα ήταν χρήσιμο μελλοντικές έρευνες σχετικά με τη δραστηριότητα του συστήματος στρες, να επικεντρωθούν σε πιθανούς υποτύπους εντός της ομάδας των ΕΜΔ και σε περισσότερες ηθικές -γνωστικές δοκιμασίες. Ωστόσο, τα στοιχεία σχετικά με τη δραστηριότητα του συστήματος στρες σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι ασαφή, τονίζοντας την ανάγκη για έρευνα σε βάθος, για την κατανόηση των πιθανών μηχανισμών που συνδέουν τις μεταβολές του συστήματος στρες με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Οι πιθανές αιτιολογικές σχέσεις μεταξύ της δυσλειτουργίας του συστήματος στρες και των νευροαναπτυξιακών ελλειμμάτων πρέπει να αποσαφηνιστούν σε μεγάλες, προοπτικές και μεθοδολογικά εστιασμένες μελέτες που διεξάγονται σε καλά χαρακτηρισμένα κλινικά δείγματα. Τέλος σε αυτή της μελέτη αναδείχθηκαν τα ελλείμματα αναγνώρισης συναισθημάτων στο πρόσωπο σε παιδιά με ΔΦΑ, συμβατά με τη διεθνή βιβλιογραφία. Ενώ τα αντιλαμβανόμενα στρες φαίνεται να είναι υψηλότερο σε όλες τις κλινικές ομάδες, αλλά στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν στην ομάδα της ΔΦΑ και συνάδει με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών που συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα στρες και έλλειψης κοινωνικής στήριξης στα κοινωνικά ελλείμματα της ΔΦΑ (Bishop-Fitzpatrick L, Minshew N, Mazefsky C, Shaun M, Eack S., 2017).

26 Περίληψη

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να παρουσιάζουν άτυπες απαντήσεις στο στρες και μεταβολές στις συγκεντρώσεις και την ημερήσια έκκριση των ορμονών του στρες. Αξιολογήσαμε το ημερήσιο προφίλ και την απάντηση στο στρες της κορτιζόλης σιέλου και της α-αμυλάσης σε παιδιά με Διαταραχή Υπερκινητικότητας/Ελλειμματικής Προσοχής (ΔΕΠΥ), με Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού (ΔΦΑ), και σε παιδιά με Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες (ΕΜΔ) έναντι των Τυπικά αναπτυσσόμενων παιδιών (ΤΑ). Συνολικά 157 παιδιά και των δύο φύλων, ηλικίας μεταξύ 6 και 12 ετών, συμμετείχαν στη μελέτη που κατανεμήθηκαν σε τέσσερις ομάδες: ΔΕΠΥ (N=34), ΔΦΑ (N=56), ΕΜΔ (N=43), ΤΑ (N=24). Τα δείγματα σιέλου συλλέχθηκαν σε τρία χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια μιας ημέρας, καθώς και 5 λεπτά πριν και μετά από μια δοκιμασία ακαδημαϊκών επιδόσεων και μια ηθική-γνωστική δοκιμασία. Τα παιδιά με ΔΕΠΥ είχαν χαμηλότερα βραδινά και ημερήσια επίπεδα α-αμυλάσης σιέλου, προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία. Επίσης, τα παιδιά με ΔΑΦ έδειξαν χαμηλότερη ημερήσια έκκριση α-αμυλάσης σιέλου, προσαρμοσμένη για την ηλικία. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή για την κορτιζόλη σιέλου και την α-αμυλάση μετά τις δύο δοκιμασίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Εν κατακλείδι, καταδείξαμε μεταβολές στην ημερήσια αυτόνομη λειτουργία σε παιδιά με ΔΕΠΥ και ΔΦΑ, ενώ η λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος Υπόφυση Επινεφρίδια (ΥΥΕ) δε διέφερε μεταξύ των κλινικών και της ομάδας σύγκρισης.

27 Abstract

There is evidence that children with neurodevelopmental disorders may exhibit atypical responses to stress and alterations in concentrations and diurnal secretion of stress hormones. We assessed diurnal profiles and stress responses of salivary cortisol and α -amylase (sAA) in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), and specific learning disorder (SLD) compared to typically developing children (TD). A total of 157 children of both sexes, aged between 6 and 12 years old, took part in the study distributed into four groups: ADHD (N=34), ASD (N=56), SLD (N=43), TD (N=24). Salivary samples were collected at three time points during a day, as well as before and 5 min after an academic performance test and a moral cognition task. ADHD children had lower evening and diurnal sAA levels, adjusted for age. Also, ASD children showed lower diurnal sAA secretion, adjusted for age. The mean percentage change for salivary cortisol and sAA after both tests did not differ between the groups. In conclusion, we demonstrated alterations in diurnal autonomic functioning in children with ADHD and ASD, while HPA axis functioning did not differ between the clinical and the comparison groups.

28 Κατάλογος Πινάκων

1. **ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** Περιγραφικά χαρακτηριστικά και βασικές μετρήσεις του πληθυσμού της μελέτης ανά ομάδα.
2. **ΠΙΝΑΚΑΣ 2:** Αποτελέσματα (β , SE) από μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν καθοριστικούς παράγοντες των επιπέδων α -αμυλάσης AUCg (n=157).
3. **Πίνακας 3:** Αποτελέσματα (b, SE) από μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν καθοριστικούς παράγοντες των επιπέδων α -αμυλάσης AUCi (n=157).
4. **Πίνακας 4:** Αποτελέσματα (b, SE) από μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης που αξιολόγησαν καθοριστικούς παράγοντες των βραδινών επιπέδων α -αμυλάσης (n=157).
5. **Πίνακας 5:** Οι ποσοστιαίες μεταβολές της κορτιζόλης και της α -αμυλάσης ως ανταπόκριση στο τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων και στο τεστ ηθικής γνωστικής δοκιμασίας (Αίσωπος).
6. **Πίνακας 6:** Οι ποσοστιαίες μεταβολές της κορτιζόλης και της α -αμυλάσης ως ανταπόκριση στο τεστ ακαδημαϊκών επιδόσεων και στο τεστ ηθικής γνωστικής λειτουργίας (Αίσωπος) λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση χρόνου* ομάδας.
7. **Πίνακας 7:** Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά από ταυτοποίηση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΔΦΑ και ΤΑ.
8. **Πίνακας 8:** Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά από ταυτοποίηση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΔΕΠΥ και ΤΑ.
9. **Πίνακας 9:** Βασικά συναισθήματα που εκφράζονται μετά από ταυτοποίηση με μια συγκεκριμένη ηθική θέση. Συγκρίσεις μεταξύ παιδιών ΕΜΔ και ΤΑ.
10. **Πίνακας 10:** Περιγραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων στις πειραματικές συνθήκες Πρόσωπο, Μάτια και Στόμα
11. **Πίνακας 11:** Αποτελέσματα στην πειραματική συνθήκη Πρόσωπα
12. **Πίνακας 12:** Αποτελέσματα στην πειραματική συνθήκη Μάτια & Στόμα
13. **Πίνακας 13:** Μετρήσεις του ερωτηματολογίου αντιλαμβανόμενου στρες SiC του πληθυσμού της μελέτης ανά ομάδα.

29 Κατάλογος Σχεδιαγραμμάτων

1. **EIKONA 1:** Αρχικές μετρήσεις κορτιζόλης
2. **EIKONA 2:** Αρχικές μετρήσεις α-αμυλάσης για τις τέσσερις ομάδες
3. **EIKONA 3:** Μέτρηση κορτιζόλης πριν και μετά το τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων AT
4. **EIKONA 4:** Μέτρηση α-αμυλάσης πριν και μετά το τεστ ακαδημαϊκών δεξιοτήτων AT
5. **EIKONA 5:** Μέτρηση κορτιζόλης πριν και μετά το τεστ ηθικής γνωστικής δοκιμασίας
6. **EIKONA 6:** Μέτρηση α-αμυλάσης πριν και μετά το τεστ ηθικής γνωστικής δοκιμασίας
7. **EIKONA 7:** Αποτελέσματα ερωτηματολογίου της κλίμακας SiC και των υποκλιμάκωβ για κάθε ομάδα της μελέτης

30 Βιβλιογραφία

- Achenbach, T., & Rescorla, L. (2001). Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of mult-informant assessment. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Kolaitis, G. (2018). Early life stress and trauma: developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones*, 17(4), 507–520. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0065-x>
- Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. (2013). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother* 13(4):435-445.
- Alexander-Passe N. (2008). The Sources and Manifestations of Stress Amongst School-aged Dyslexics, Compared with Sibling Controls. *Dyslexia*. 14: 291–313
- Alice P. Jones et al., (2010) Feeling, caring, knowing: different types of empathy deficit in boys with psychopathic tendencies and autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 51:11 (1188–1197)
- Alison M, et al., (2016). Executive and Attentional Contributions to Theory of Mind Deficit in Attention deficit/hyperactivity Disorder (ADHD) *Child Neuropsychol* . 22(3):345-65. doi: 10.1080/09297049.2015.1012491.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), (2013) (5th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing,

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). (2000) Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. DSM-5 Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Fact Sheet. *Am. Psychiatr. Publ.* 1–2 (2013). doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.025

Ami Klin., (2000) Attributing Social Meaning to Ambiguous Visual Stimuli in Higher-functioning Autism and Asperger Syndrome: The Social Attribution Task. *J. Child Psychol. Psychiat*: 41, 7, 831–846

Anastasiou D, Polychronopoulou S., (2009). Identification and overidentification of specific learning disabilities (dyslexia) in GREECE. *Learning Disability Quarterly* 32(2) DOI: 10.2307/27740357

Anderson DK, Liang JW, Lord C. (2014) Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*; 55: 485–94

Anderson, C. J., Colombo, J., & Unruh, K. E. (2014). Pupil and Salivary Indicators of Autonomic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Dev Psychobiol*, 55(5), 1–29. <https://doi.org/10.1002/dev.21051>.Pupil

Angeli, E., Korpa, T., Johnson, E. O., Apostolakou, F., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2018). Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 90(June 2017), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.026>

Angyal, N., Halasz, J., Meszaros, G., Kovacs, J., Kruk, E., & Nemoda, Z. (2016). Potential salivary biomarkers and their genetic effects in a pilot study of adolescent boys with externalizing problems. *Neuropsychopharmacol Hung*, 18(4), 173–179.

Anomitri Chr, Lazaratou H., (2017) Asperger Syndrome and Schizophrenia: Neurodevelopmental Continuum or Separated Clinical Entities. *Jpsych* 28(2):175-182. doi: 10.22365/jpsych.2017.282.175.

APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th, DSM-IV (1994) edn. Washington DC: American Psychiatric Press

Apostolara, P., Tsoumakas, K., Diomidous, M., & Kalokerinou, A., (2010). “The Correlation between Dyslexia and Social and Demographic Factors in Children of School Age,” *Nosileftiki*, 49, 164–173.

Astington, J. W., & Jenkins, J. M. (1999). A longitudinal study of the relation between language and theory-of-mind development. *Developmental Psychology*, 35(5), 1311. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2016.1199663>

Astington, J., Harris, P., & Olson, D. (1988). *Developing theories of mind*. New York: Cambridge University Press.

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subcommittee. ADHD: (2011) clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*; 128; 1007 / 2011-2654.

atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies.

- Babiniotis GD. Dictionary of the Modern Greek Language, 2nd Edition Centre of Lexicology, Athens, 2003.
- Bae, Y. J., Stadelmann, S., Klein, A. M., Jaeger, S., Hiemisch, A., Kiess, W., Döhnert, M. (2015). The hyporeactivity of salivary cortisol at stress test (TSST-C) in children with internalizing or externalizing disorders is contrastively associated with α -amylase. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.013>
- Baio J et al. (2018) Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 67(6): 1–23
- Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. (2007) Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr*; 96(9):1269-1274.
- Barbas, G. & Vermeulen, F (2008a). Mathematical Proficiency Competence Test (7.06-15.05) Aristotle University of Thessaloniki, Ministry of Education & Religious Affairs of Greece.
- Barbas, G. & Vermeulen, F (2008a). Utrecht Early Mathematical Competence Test (4.00-7.05) Aristotle University of Thessaloniki, Ministry of Education & Religious Affairs of Greece. 127–132
- Barkley, R. A. (2006). A theory of ADHD. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford.
- Baron-Cohen S., Wheelwright S. The sympathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences. (2004) *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 2.

- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Boston: MIT Press/Bradford Books
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21, 37–46
- Batson, C. D. (1991). *The altruism question: Toward a social psychological answer*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Bauman ML, Kemper TL (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci*; 23: 183–87.
- Bauminger N., Kimhi-Kind I., (2008) Social Information Processing, Security of Attachment, and Emotion Regulation in Children With Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities* 41:4, 315-332
- Bauminger, N., & Kasari, C. (1999). Theory of mind in high functioning children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 81–86.
- Becker K, Blomeyer D, El-Faddagh M, Esser G, Schmidt MH, Banaschewski T, Laucht M. (2010) From regulatory problems in infancy to attention--- deficit/hyperactivity disorder in childhood: a moderating role for the dopamine D4 receptor gene? *J Pediatr*;156(5):798-803, 803.e1---803.e2.
- Berry, D., Blair, C., Willoughby, M., Granger, D. A., & Investigators, F. L. P. K. (2012). Salivary alpha-amylase and cortisol in infancy and toddlerhood: Direct and indirect relations with executive functioning and academic ability in childhood. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1700–1711.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.002>

- Bhargava R, Prakash S, Arun P. New Delhi, India (2014).: Department of Science and Technology and AIIMS; Epidemiology of specific learning disorder: Indian context; pp. 133–54.
- Bishop-Fitzpatrick L, Mazefsky C, Eack S., (2018). The Combined Impact of Social Support and Perceived Stress on Quality of Life in Adults With Autism Spectrum Disorder and Without Intellectual Disability. *Autism*.22(6): 703-711.doi: 10.1177/1362361317703090.
- Bishop-Fitzpatrick L, Minshew N, Mazefsky C, Shaun M, Eack S., (2017). Perception of Life as Stressful, Not Biological Response to Stress, Is Associated With Greater Social Disability in Adults With Autism Spectrum Disorder *Autism Dev Disord.*;47(1):1-16. doi: 10.1007/s10803-016-2910-6.
- Blondis, Thomas A.; Brown, Kerry A. (2007) The American academy of pediatrics ADHD practice guidelines: a critique. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Concepts, Controversies, New Directions*, 331.
- Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 46, 699–716.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002573>
- Bosch, J. A., Veerman, E. C. I., de Geus, E. J., & Proctor, G. B. (2011). a-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 449–453.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.019>

- Bowler, D. M. (1992). "Theory of mind" in Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 877–893
- Brocki K, Fan J, Fossella J. (2008) Placing neuroanatomical models of executive function in a developmental context: imaging and imaging--genetic strategies. *Ann N Y Acad Sci*; 129:246-255.
- Brugha TS, McManus S, Bankart J, et al. (2011) Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Arch Gen Psychiatry*; 68: 459–65
- Brugha TS. (2018) *The psychiatry of adult autism and Asperger syndrome: a practical guide*. Oxford: Oxford University Press,
- Bryan, T., Burstein, K., & Ergul, C. (2004). The social-emotional side of learning disabilities: A science-based presentation of the state of the art. *Learning Disability Quarterly*, 27, 45-51
- Bujnakova, I., Ondrejka, I., Mestanik, M., Visnovcova, Z., Mestanikova, A., Hrtanek, I., ... Tonhajzerova, I. (2016). Autism Spectrum Disorder Is Associated With Autonomic Underarousal. *Physiol. Res.*, 65(Suppl. 5), S673–S682.
- Chambers Dictionary of Etymology, Barnhart RK (editor) 4th Edition, Chambers Harrap Publishers Ltd, New York, 2002.
- Chapin, F. S. (1942). Preliminary standardization of a social insight scale. *American Sociological Review*, 7, 214–225
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*, 67(June 2014), 259–284.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>

Cheshire, W. P., & Freeman, R. (2012). Highlights in clinical autonomic neuroscience: new insights into autonomic dysfunction in autism. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 171(1–2), 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.08.003>

children with autism: cross-cultural findings. *Molecular Autism* 7:52

Christensen D., et al (2016) Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 65(3): 1–23

Christensen D., et al (2018) Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 65(13): 1–23.

Christensen D., et al (2019) Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ.* 68(2): 1–19

Christiansen, H., Oades, R. D., Psychogiou, L., Hauffa, B. P., & Sonuga-Barke, E. J. (2010). Does the cortisol response to stress mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD)? *Behavioral and Brain Functions*, 6(45), 1–11.

Chrousos, G. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Publishing Group*, 5(7), 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>

- Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2014). Stress and Endocrine Physiology. Reference Module in Biomedical Research. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03751-X>
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). Neuroscience and Biobehavioral Reviews The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>
- Comparing Comorbid Subgroups. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 147–158
- Context of Criminal Behaviors. *Electronic Journal for Inclusive Education*. 2 (9) Article 5.
- Corbett, B. A., Mendoza, S., Abdullah, M., Wegelin, J. A., & Levine, S. (2006). Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.05.011>
- Corbett, B. A., Mendoza, S., Wegelin, J. A., Carmean, V., & Levine, S. (2008). Variable cortisol circadian rhythms in children with autism and anticipatory stress. *J Psychiatry Neurosc*, 33(3), 227–234.
- Corbett, B. A., Muscatello, R. A., & Baldinger, C. (2018). Comparing Stress and Arousal Systems in Response to Different Social Contexts in Children with ASD. *Biological Psychology*, 140, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.12.010>
- Corbett, B. A., Schupp, C. W., & Lanni, K. E. (2012). Comparing biobehavioral profiles across two social stress paradigms in children with and without autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 3(13). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-13>

- Corominas, M., Ramos-Quiroga, J., Ferrer, M., Saez-Francas, N., Palomar, G., Bosch, R., & Casas, M. (2012). Cortisol responses in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a possible marker of inhibition deficits. *ADHD Atten Def Hyp Disord*, 4, 63–75. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0075-5>
- Dahlgren, S. O., & Trillingsgaard, A. (1996). Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(6), 759–763.
- de Wied M, van Boxtel A, Zaalberg R, Goudena PP, Matthys M (2006): Facial EMG responses to dynamic emotional facial expressions in boys with disruptive behavior disorders. *J Psychiatr Res* 40:112–121
- Diana Döhla D and Heim S. (2016). Developmental Dyslexia and Dysgraphia: What can We Learn from the One About the Other *Psychol*.<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02045>
- DOI 10.1186/s13229-016-0113-9
- Dymond, R. F. (1950). Personality and empathy. *Journal of Consulting Psychology*, 14, 343–350.
- Ehri, L. C. (2000). Learning to read and learning to spell: two sides of a coin. *Top. Lang. Disord.* 20, 19–36. doi: 10.1097/00011363-200020030-00005
- Eisenberg, N., & Miller, P. (1987). The relation of empathy to prosocial and related behavior. *Motivation and Emotion*, 14, 113–149.
- Eisenberg/Kanner's, Early Infantile Autism, 1956

Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*; 5: 160–79.

Engert, V., Vogel, S., Efanov, S. I., Duchesne, A., Corbo, V., Ali, N., & Pruessner, J. C. (2011). Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1294–1302.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.018>

Fadda R, Parisi M., Ferretti L., Saba G., Foscoliano M., Salvago A., and Doneddu G (2016). Exploring the Role of Theory of Mind in Moral Judgment: The Case of Children with Autism Spectrum Disorder. *Front. Psychol* 7, 523
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00523>

Fortes S I., et al. (2013) A Cross-Sectional Study to Assess the Prevalence of DSM-5 Specific Learning Disorders in Representative School Samples from the Second to Sixth Grade in Brazil. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 25(2):195-207. doi: 10.1007/s00787-015-0708-2

Freitag, C. M., Hanig, S., Palmason, H., Meyer, J., Wust, S., & Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1019–1028.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.018>

Fridenson-Hayo et al. (2016). Basic and complex emotion recognition in

Fridenson-Hayo S. et al., (2016). Basic and Complex Emotion Recognition in Children With Autism: Cross-Cultural Findings. *Mol Autism*. 19; 7:52. doi: 10.1186/s13229-016-0113-9.

- G Bjørklund, (1998). Children with Asperger Syndrome. Tidsskr Nor Laegeforen 118(10):1567-9.
- Gabay Y, Shamay-Tsoory S, Goldfarb L. (2016). Cognitive and Emotional Empathy in Typical and Impaired Readers and Its Relationship to Reading Competence. J Clin Exp Neuropsychol. 38(10):1131-43. doi: 10.1080/13803395.2016.1199663.
- Gabriels, R. L., Agnew, J. A., Pan, Z., Holt, K. D., Reynolds, A., & Laudenslager, M. L. (2013). Elevated repetitive behaviors are associated with lower diurnal salivary cortisol levels in autism spectrum disorder. Biological Psychology, 93(2), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.017>
- GARY H. BACHARA (1976) EMPATHY IN LEARNING DISABLED CHILDREN. Perceptual and Motor Skills: 43 541-542.
- Golan O, Sinai-Gavrilov Y, Baron-Cohen S. (2015). The Cambridge Mindreading Face-Voice Battery for Children (CAM-C): Complex Emotion Recognition in Children with and Without Autism Spectrum Conditions. Mol Autism 23; 6:22. doi: 10.1186/s13229-015-0018-z.
- Gopnik, A., & Astington, J.W. (1988). Children's understanding of representational change and its relation to the understanding of false belief and the appearance-reality distinction. Child Development, 59, 26–37
- Granger, D. A., Kivlighan, K. T., El-Sheikh, M., Gordis, E. B., & Stroud, L. R. (2007). Salivary α -Amylase in Biobehavioral Research Recent Developments and Applications. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1098, 122–144. <https://doi.org/10.1196/annals.1384.008>

- Gumustas F, Yilmaz I, Yulaf Y, Gokce S, and Sabuncuoglu O. (2016) Empathy and Facial Expression Recognition in Children with and Without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Effects of Stimulant Medication on Empathic Skills in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27,5 <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0052>
- Hagai M. et al., (2014). Stimulants Improve Theory of Mind in Children with Attention deficit/hyperactivity Disorder *J Psychopharmacol* ;28(3):212-9. doi: 10.1177/0269881113492030. Epub 2013 Jun 12.
- Happé, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped and normal children, and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 129–154.
- Hastings, P. D., Fortier, I., Utendale, W. T., Simard, L. R., & Robaey, P. (2009). Adrenocortical Functioning in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Examining Subtypes of ADHD and Associated Comorbid Conditions. *J Abnorm Child Psychol*, 37, 565–578. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9292-y>
- Hawke, J. L., Olson, R. K., Willcutt, E. G., Wadsworth, S. J., and DeFries, J. C. (2009). Gender ratios for reading difficulties. *Dyslexia* 15, 239–242. doi: 10.1002/dys.389
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo – pituitary – adrenocortical axis. *Trends Neurosci*, 20, 78–84.
- Herwig Czech (2018). Hans Asperger, National Socialism, and “race hygiene” in Nazi-era Vienna. *Molecular Autism*. 9:29 <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0208-6>

Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, et al. (2014) Aggressive behavior problems in children with autism spectrum disorders: Prevalence and correlates in a large clinical sample. *Res Autism Spectr Disord*; 8: 1121–33

Hirvikoski T, Blomqvist M., (2015). High Self-Perceived Stress and Poor Coping in Intellectually Able Adults with Autism Spectrum Disorder. *Autism*;19(6):752-7. doi: 10.1177/1362361314543530

Hoff E. (2003). The Specificity of Environmental Influence: Socioeconomic Status Affects Early Vocabulary Development Via Maternal Speech, *Child Development*, 74 (5); 1368–1378

Hollocks, M. J., Howlin, P., Papadopoulos, A. S., Khondoker, M., & Simonoff, E. (2014). Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 46, 32–45.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.004>

Imeraj, L., Sonuga-barke, E., Antrop, I., Roeyers, H., Wiersema, R., Bal, S., & Deboutte, D. (2012). Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrative review and theoretical framework for future studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1897–1919.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.04.007>

in schoolchildren in Athens, Greece. Association of ADHD subtypes

- Isaksson, J., Nilsson, K. W., Nyberg, F., Hogmark, Å., & Lindblad, F. (2012). Cortisol levels in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.021>
- Jansen, L. M. C., Wied, C. C. G., Gaag, R. Van Der, & van Engeland, H. (2003). Differentiation between Autism and Multiple Complex Developmental Disorder in Response to Psychosocial Stress. *Neuropsychopharmacology*, 28, 582–590. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300046>
- Jean Decety (2010). The Neurodevelopment of Empathy in Humans, *Dev Neurosci*;32:257–267 DOI: 10.1159/000317771
- Jensen, P. S. et al. ADHD (2001). Comorbidity Findings From the MTA Study:
- Johnson, C. N., & Wellman, H. M. (1980). Children’s developing understanding of mental verbs: Remember, know, and guess. *Child Development*, 51, 1095–1102
- Jolliffe D, Farrington D., (2004) Empathy and offending: A systematic review and meta-analysis *Aggression and Violent Behavior*: 9 441–476
- Jones RM, Pickles A, Lord C. (2017). Evaluating the quality of peer interactions in children and adolescents with autism with the Penn Interactive Peer Play Scale (PIPPS). *Mol Autism*; 8: 28
- Kamradt, J. M., Momany, A. M., & Nikolas, M. A. (2018). A meta-analytic review of the association between cortisol reactivity in response to a stressor and attention-deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*, 10(2), 99–111. <https://doi.org/10.1007/s12402-017-0238-5.A>

- Katusic, S. K., Colligan, R. C., Weavers, A. L., and Barbaresi, W. J. (2009). Forgotten learning disability – epidemiology of written language disorder in a population-based birth cohort (1976-1982), Rochester, Minnesota. *Pediatrics* 123, 1306–1313. doi: 10.1542/peds.2008-2098
- Keller, P. S., El-Sheikh, M., Granger, D. A., & Buckhalt, J. A. (2012). Interactions between salivary cortisol and alpha amylase as predictors of children’s cognitive functioning and academic performance. *Physiology & Behavior*, 105(4), 987–995. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.005>
- Kerr, W. A., & Speroff, B. G. (1954). Validation and evaluation of the empathy test. *Journal of General Psychology*, 50, 369–376.
- Khoury, J. E., Gonzalez, A., Levitan, R. D., Pruessner, J. C., Chopra, K., Basile, V. S., ... Atkinson, L. (2015). Summary cortisol reactivity indicators: Interrelations and meaning. *Neurobiology of Stress*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.04.002>
- Khouzam H, El-Gabalawi F, Pirwani N, Priest F., (2004). Asperger's Disorder: A Review of Its Diagnosis and Treatment, *Compr Psychiatry* 45(3):184-91. doi: 10.1016/j.comppsy.2004.02.004
- Kidd, S. A., Corbett, B. A., Granger, D. A., Boyce, W. T., Anders, T. F., & Tager, I. B. (2013). Daytime Secretion of Salivary Cortisol and Alpha-Amylase in Preschool-Aged Children with Autism and Typically Developing Children. *J Autism Dev Disord*, 42(12), 2648–2658. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1522-z>.Daytime

- King, J. A., Barkley, R. A., & Barrett, S. (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Biol Psychiatry*, 44(1), 72–74. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00507-6)
- Knobe J. (2005). Theory of mind and moral cognition: exploring the connections. *Trends in Cognitive Sciences*. 9:8
- Koenig, J., Rash, J. A., Kemp, A. H., Buchhorn, R., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2017). Resting State Vagal Tone in Attention Deficit (Hyperactivity) Disorder: A Meta-Analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(4), 256–267. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1174300>
- Kohlberg. L. (1969). Stage and sequence: The cognitive-developmental approach to socialization. In D. A. Goslin (Ed.), *Handbook of socialization theory and research* (pp. 347-480). Chicago: Rand McNally
- Kohlberg. L. Levine, C., & Hewer, A. (1983). *Moral stages: A current formulation and a response to critics*. Basel, Switzerland: Karger
- Kohlberg. L. Levine, C., & Hewer, A. (1983). *Moral stages: A current formulation and a response to critics*. Basel, Switzerland: Karger
- Kohler, W. (1929). *Gestalt psychology*. New York: Liveright.
- Korpa, T., Pervanidou, P., Angeli, E., Apostolakou, F., Papanikolaou, K., Papassotiriou, I., ... Kolaitis, G. (2017). Mothers' parenting stress is associated with salivary cortisol profiles in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Stress*, 20(2), 149–158. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1303472>

- Kushki, A., Drumm, E., Mobarak, M. P., Tanel, N., Dupuis, A., Chau, T., & Anagnostou, E. (2013). Investigating the Autonomic Nervous System Response to Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorders. *PLoS ONE*, 8(4), 2–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059730>
- Lanni, K. E., Schupp, C. W., Simon, D., & Corbett, B. A. (2012). Verbal ability, social stress, and anxiety in children with Autistic Disorder. *Autism*, 16(2), 123–138.
<https://doi.org/10.1177/1362361311425916>
- Levine, T. P., Sheinkopf, S. J., Pescosolido, M., Rodino, A., Elia, G., & Lester, B. (2012). Physiologic Arousal to Social Stress in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. *Res Autism Spectr Disord*, 6(1), 177–183.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.04.003>
- Li, J., Zhu, L., & Gummerum, M. (2014). The relationship between moral judgment and cooperation in children with high-functioning autism. *Scientific Reports*, 4(4314), 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep04314>
- Lindahl, M., Theorell, T., & Lindblad, F. (2005). Test performance and self-esteem in relation to experienced stress in Swedish sixth and ninth graders — saliva cortisol levels and psychological reactions to demands. *Acta Pædiatrica*, 94, 489–495.
<https://doi.org/10.1080/08035250410025131>
- Lord C, Petkova E, Hus V, et al. (2012). A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*; 69: 306–13. 8 Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, et al. (2014). Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates. *JAMA Psychiatry*; 71: 292–300.

- Lord C., Elsabbagh M, Baird G., Veenstra-Vanderweele J., (2018) Autism Spectrum Disorder. *Lancet* 11;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
- Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. (2017). The changing epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*; 38: 81–102.
- Ma, L., Chen, Y.-H., Chen, H., Liu, Y.-Y., & Wang, Y.-X. (2010). The function of hypothalamus – pituitary – adrenal axis in children with ADHD. *Brain Research*, 1368, 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.045>
- Maldonado, E. F., Trianes, M. V., Cortés, A., Moreno, E., & Escobar, M. (2009). Salivary Cortisol Response to a Psychosocial Stressor on Children Diagnosed with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: Differences Between Diagnostic Subtypes. *The Spanish Journal of Psychology*, 12(2), 707–714.
- Mandell DS, Barry CL, Marcus SC, et al. (2016) Effects of autism spectrum disorder insurance mandates on the treated prevalence of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr*; 170: 887–93.
- Marinovic-Curin, J., Marinovic-Terzic, I., Bujas-Petkovic, Z., Zekan, L., Skrabic, V., Dogas, Z., & Terzic, J. (2008). Slower cortisol response during ACTH stimulation test in autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17, 39–43. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0632-1>
- Marton I., et al, (2009) Empathy and Social Perspective Taking in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.. *J Abnorm Child Psychol* 37 :107–118
- McIntyre P. Tea and sympathy. *BMJ* 2005; 330.7485.229-a <https://doi.org/10.1136/bmj>

- McLeod, S. A. (2015). Piaget's theory of moral development. *Simply Psychology*. Retrieved from <https://www.simplypsychology.org/piaget-moral.html>
- Mead, G. H. (1934). *Mind, self, and society*. Chicago: University of Chicago Press.
- Mikita, N., Hollocks, M. J., Papadopoulos, A. S., Aslani, A., Harrison, S., Leibenluft, E., ... Stringaris, A. (2015). Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(10), 1118–1126. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12382>
- Miles, T., Haslum, M., & Wheeler, T., (1998). "Gender ratio in dyslexia," *Annals of Dyslexia*, 48, 27-55
- Mirkovic B., Gérardin P., (2019). Asperger's Syndrome: j.encep What to Consider. 45(2):169-174 <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.11.005>
- Moll K., et al., 2014 Specific Learning Disorder: Prevalence and Gender Differences. *PLoS ONE* 9(7)
- Morsanyi K., et al. (2018). The Prevalence of Specific Learning Disorder in Mathematics and Comorbidity with Other Developmental Disorders in Primary School-Age Children *Br J Psychol.*;109(4):917-940. doi: 10.1111/bjop.12322.
- Mugnaini et al. (2009). Internalizing Correlates of Dyslexia. *World J Pediatr*;5(4):255-64. doi: 10.1007/s12519-009-0049-7.
- Naber, F. B. A., Swinkels, S. H. N., Buitelaar, J. K., Bakermans-Kranenburg, M. J., Ijzendoorn, M. H. Van, Dietz, C., ... van Engeland, H. (2007). Attachment in toddlers with autism and other developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 37, 1123–1138. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0255-2>

- Nater, U. M., La, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M. M., & Ehlert, U. (2006). Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity — associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 49–58.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.05.010>
- Nater, U. M., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, 55, 333–342.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.009>
- Nater, U., & Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 486–496. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.014>
- Nelson J, Gregg N., (2012). Depression and Anxiety Among Transitioning Adolescents and College Students With ADHD, Dyslexia, or Comorbid ADHD/dyslexia. *J Atten Disord*;16(3):244-54. doi: 10.1177/1087054710385783.
- Nelson J, Liebel S., (2017). Socially Desirable Responding and College Students with Dyslexia: Implications for the Assessment of Anxiety and Depression. *Dyslexia* ;24(1):44-58. doi: 10.1002/dys.1563.
- Ng, V., Koh, D., & Chia, S. (2003). Examination stress, salivary cortisol, and academic performance. *Psychological Reports*, 93, 1133–1134.
<https://doi.org/10.2466/pr0.2003.93.3f.1133>
- Northover, C., Thapar, A., Langley, K., Fairchild, G., & Goosen, S. H. M. Van. (2016). Cortisol levels at baseline and under stress in adolescent males with attention-deficit

hyperactivity disorder, with or without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Research*, 242, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.052>

O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M (2017) Is functional brain connectivity

Osika W, Friberg P, and Wahrborg P. (2007). A New Short Self-Rating Questionnaire to Assess Stress in Children. *International Journal of Behavioral Medicine* :14, 2, 108–111

Panteliadou S., Antoniou F, Porpodas K., (2007). Reading Test, University of Thessaly, Ministry of Education & Religious Affairs, Athens Greece

Pedersen A., et al. (2012) Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Hispanic and Non-Hispanic White Children, *Pediatrics* 129(3)

Pennington, B., (2009) *Diagnosing learning disorders: A neuropsychological framework* (2nd ed.), Guilford Press, New York,

Pervanidou, P., Makris, G., Chrousos, G., & Agorastos, A. (2020). Early Life Stress and Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sciences*, 10(169), 1–16.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10030169>

Pesonen, A., Kajantie, E., Jones, A., Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., ... Räikkönen, K. (2011). Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children are associated with cortisol responses to psychosocial stress but not with daily cortisol levels. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1471–1476.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.002>

Piaget, J. (1932). *The moral judgment of the child*. London: Kegan Paul, Trench, Trubner. & Co

- Pickles A, Anderson DK, Lord C. (2014) Heterogeneity and plasticity in the development of language: a 17-year follow-up of children referred early for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*; 55: 1354–62
- PLoS One; 12: e0175870
- Porpodas, K. (2007) Test of reading difficulties detection and investigation, University of Patras, Ministry of Education & Religious Affairs, Athens Greece.
- Porpodas, K., Diakogiorgi Kl., Dimakos I., & Karatzi I. (2007). Written Speech Difficulty Test, Ministry of Education & Religious Affairs, Athens Greece.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 515-526.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 515-526.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 916–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)
- Reale L. and Bonati M., (2018). ADHD prevalence estimates in Italian children and adolescents: methodological issue. *Italian Journal of Pediatrics* 44:108
<https://doi.org/10.1186/s13052-018-0545-2>
- Robe, A., Dobrean, A., Cristea, I. A., Pășărelu, C., & Predescu, E. (2019). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and task-related heart rate variability: a systematic

review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 11–22.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.022>

Rosenblau G, Kliemann D, Dziobek I, Heekeren H, (2017) Emotional Prosody Processing in Autism Spectrum Disorder *Cogn Affect Neurosci* ;12(2):224-239. doi:

10.1093/scan/nsw118.

Roussos, A., Karantanos, G., Richardson, C., Hartman, C., Karajiannis, D., Kyprianos, S., ...

Zoubou, V. (1999). Achenbach's Child Behavior Checklist and Teachers' Report Form in a normative sample of Greek children 6-12 years old. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8, 165–172. <https://doi.org/10.1007/s007870050125>

Russell, J. (1996). *Agency. Its role in mental development*. Hove UK, Erlbaum (U.K.): Tylor & Francis.

S. Wheelwright et al., (2006) Predicting Autism Spectrum Quotient (AQ) from the Systemizing Quotient-Revised (SQ-R) and Empathy Quotient (EQ) *Brain Research*

1079 47 – 56

Sabban, E. L., & Serova, L. I. (2007). Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems. *Stress*, 10(2),

137–143. <https://doi.org/10.1080/10253890701404078>

Sahu A, Patil V, Sagar R, Bhargava R. (2019). Psychiatric Comorbidities in Children with Specific Learning Disorder-Mixed Type: A Cross-sectional Study. *J Neurosci Rural Pract.*; 10(4): 617–622.

Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T. & Coghill, D. ADHD in children and young people: Prevalence, care pathways, and service provision. *The Lancet Psychiatry* 366, (2017)

Schumacher, S., Kirschbaum, C., Fydrich, T., & Strohle, A. (2013). Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders? A review of preliminary findings and the interactions with cortisol.

Psychoneuroendocrinology, 38, 729–743.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.003>

Shastry, B., (2007) “Developmental dyslexia: An update,” *Journal of Human Genetics*, 52, 104–109,

Shulman C., et al., (2012) Moral and Social Reasoning in Autism Spectrum Disorders. *J*

Autism Dev Disord 42:1364–1376

Simon, D. M., & Corbett, B. A. (2013). Examining associations between anxiety and cortisol in high functioning male children with autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(32). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-32>

Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. (2008) Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* ; 47: 921–29. 43 Hartman CA, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Rommelse NNJ. (2016). Changing ASD-ADHD symptom co-occurrence across the lifespan with adolescence as crucial time window: Illustrating the need to go beyond childhood. *Neurosci Biobehav Rev*; 71: 529–41

Siqueira C, GurGe-Giannetti G. (2011). Poor school performance: an updated review, *Rev Assoc Med Bras*; 57(1):78-86.

Skounti, M. et al. (2010). Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder

- Sondeijker, F. E. P. L., Ferdinand, R. F., Oldehinkel, A. J., Veenstra, R., Tiemeier, H., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2007). Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.04.002>
- Spratt, E. G., Nicholas, J. S., Brady, K. T., Carpenter, L. A., Hatcher, C. R., Meekins, K. A., ... Charles, J. M. (2012). Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism. *J Autism Dev Disord*, 42(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1214-0>
- Stadler, C., Kroeger, A., Weyers, P., Grasmann, D., Horschinek, M., Freitag, C., & Clement, H. (2011). Cortisol reactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behavior problems: The impact of callous unemotional traits. *Psychiatry Research*, 187(1–2), 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.05.004>
- Stams G, Brugman D, Deković M, et al. (2006). The moral judgment of juvenile delinquents: a meta-analysis. *J Abn Child Psychol* 34(5): 692-713.
- Stavropoulos DN. *Oxford Greek-English Dictionary*. 12th ed. Oxford
- Sterling L., et al. (2015). Validity of the Revised Children's Anxiety and Depression Scale for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Autism* 19(1):113-7. doi: 10.1177/1362361313510066.
- Stone V., Baron-Cohen S., Knight R. *Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind*. (1998) *Journal of Cognitive Neuroscience* 10:5, 640–656
- Stotland, E., Sherman, S., & Shaver, K. (1971). *Empathy and birth order: Some experimental explorations*. Lincoln: University of Nebraska Press.

- Taylor, J. L., & Corbett, B. A. (2014). A Review of Rhythm and Responsiveness of Cortisol in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 207–228. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.015.A>
- Thomason, E., et al (2014). Sociomoral reasoning in adults with ADHD: A pilot study. *AIMS Public Health*, 1(3), 147-159
- Timor T., (2012) The Link Between Learning Disabilities and Moral Reasoning in the Sahu A., Patil V., Sagar R and Bhargava R., (2019). Psychiatric Comorbidities in Children with Specific Learning Disorder-Mixed Type: A Cross-sectional Study. *J Neurosci Rural Pract.*; 10(4): 617–622.doi: 10.1055/s-0039-1697879
- Tisak, S., Tisak, J., & Goldstein, E. (2006). Aggression, delinquency, and morality: A social-cognitive perspective. In M. Killen & J. Smetana (Eds.), *Handbook of moral development* (611–632). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Toichi, M., & Kamio, Y. (2003). Paradoxical Autonomic Response to Mental Tasks in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4).
- Trevino L., (1992). Moral Reasoning and Business Ethics: Implications for Research, Education, and Management. *Journal of Business Ethics* 11: 445—459
- Trevino L., (2013). Moral Reasoning and Business Ethics: Implications for Research, Education, and Management. *Journal of Business Ethics* 2, 2013, 131-151
- Turiel, E. (1983). *The development of social knowledge: Morality and convention*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Turiel, E. (2008). Thoughts about actions in social domains: Morality, social conventions, and social interactions. *Cognitive Development*, 23, 136–154.

UK: Oxford University Press; 2001

van Stegeren, A. H., Wolf, O. T., & Kindt, M. (2008). Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: Impact of sex. *International Journal of Psychophysiology*, 69, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.02.008>

Vlachos F, Avramidis E, Dedousis G, Chalmpe M, Ntalla I, Giannakopoulou M. (2013). Prevalence and Gender Ratio of Dyslexia in Greek Adolescents and Its Association with Parental History and Brain Injury. *American Journal of Educational Research*, 1, 22-25 DOI: 10.12691/education-1-1-5

Wellman, H. (1990). *Children's theories of mind*. Bradford: MIT Press.

White, S. W., Oswald, D., Ollendick, T., & Scahill, L. (2010). Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev*, 29(3), 216–229. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.003>

Whiten, A. (1991). *Natural theories of mind*. Oxford: Basil Blackwell
with social and academic impairment. *Atten. Defic. Hyperact. Disord.* 2,

Wolf, J. M., Nicholls, E., & Chen, E. (2008). Chronic stress, salivary cortisol , and a -amylase in children with asthma and healthy children. *Biological Psychology*, 78, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.12.004>

Zalla T, Miele D, Leboyer M, Metcalfe J., (2015). Metacognition of agency and theory of mind in adults with high functioning autism. *Consciousness and Cognition* 31;126–138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.concog.2014.11.001>

Zinke, K., Fries, E., Kliegel, M., Kirschbaum, C., & Dettenborn, L. (2010). Children with high-functioning autism show a normal cortisol awakening response (CAR).

Psychoneuroendocrinology, 35(10), 1578–1582.

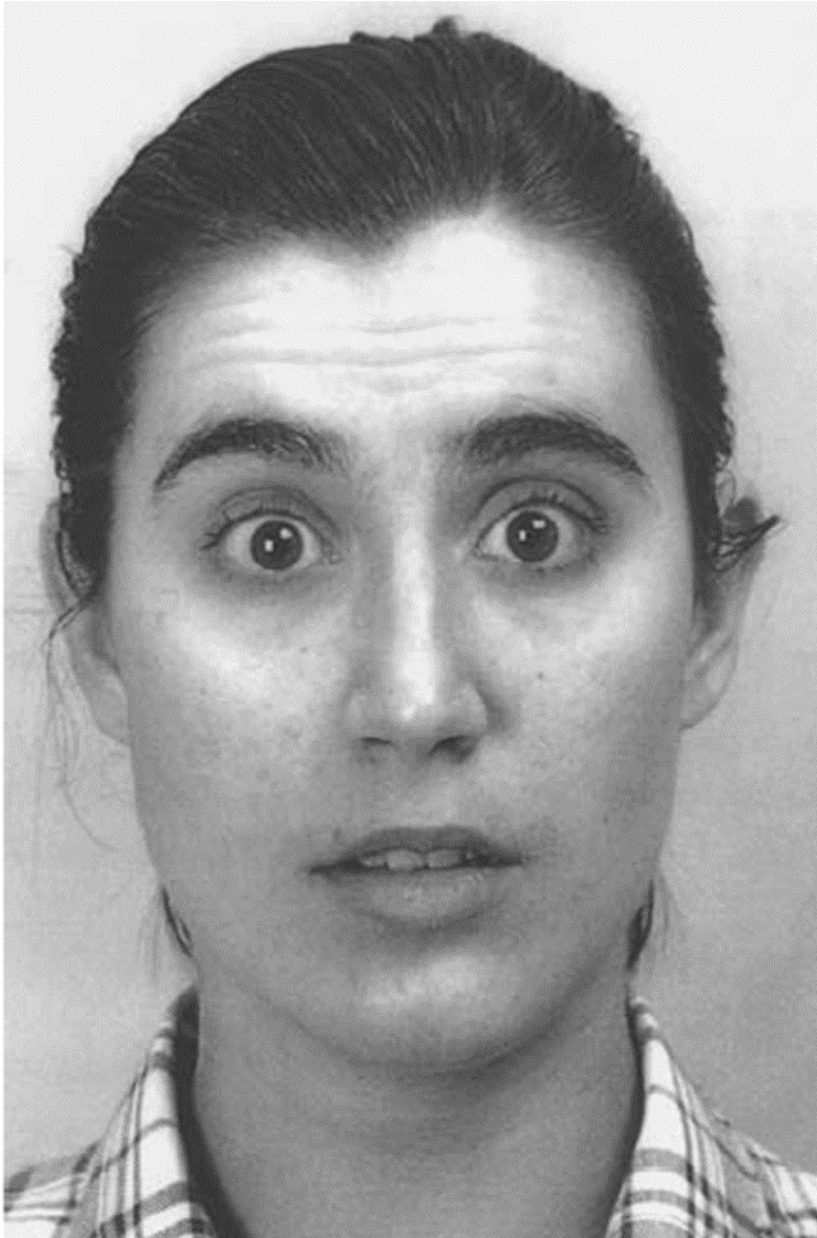
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.009>

Zoll, C., & Enz, S. (2010). A Questionnaire to Assess Affective and Cognitive Empathy in

Children Otto-Friedrich-Universität Bamberg

31 Παράρτημα

Τεστ Ενσυναισθητικής Ανταπόκρισης Προσώπου (Faces Test)



ΧΑΡΑ

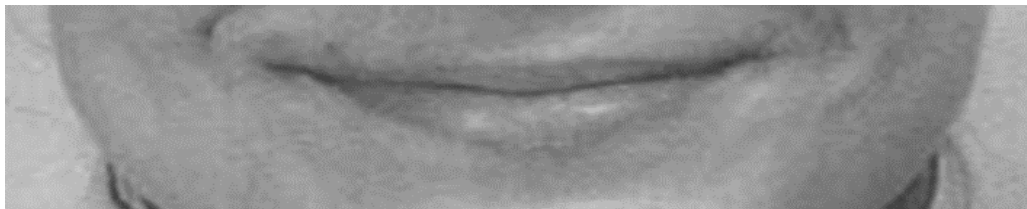
ΕΚΠΛΗΞΗ

Τεστ Ενσυναισθητικής Ανταπόκρισης Προσώπου/Μάτια- Στόμα (Faces Test)



ΘΥΜΟΣ

ΦΟΒΟΣ



ΕΚΠΛΗΞΗ

ΧΑΡΑ

Ερωτηματολόγιο Stress in Children (SiC)

**Στρες στα παιδιά
Ερωτηματολόγιο SiC**

1. Θυμώνω

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

2. Με πονάει το κεφάλι μου

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

3. Μου αρέσει να πηγαίνω σχολείο

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

4. Νιώθω ήρεμος/-η και χαρούμενος/-η

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

5. Με πονάει η κοιλιά μου

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

6. Νιώθω μοναξιά

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

7. Νιώθω λυπημένος/-η

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

8. Μου αρέσει να είμαι στο σχολείο

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

9. Τα άλλα παιδιά με πειράζουν

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

10. Το βράδυ με παίρνει εύκολα ο ύπνος

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

11. Νιώθω ήρεμος/-η

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

12. Τα πράγματα πηγαίνουν όπως τα έχω σχεδιάσει

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

13. Νιώθω χαρούμενος/-η

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

14. Όταν είμαι χαρούμενος/-η το δείχνω

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

15. Δεν φτάνω στο στόχο που έχω βάλει

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

16. Όταν περνάω δύσκολα, με βοηθάει να είμαι μαζί με φίλους

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

17. Όταν είμαι λυπημένος/-η το δείχνω

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

18. Δεν τα καταφέρνω με τα πράγματα που πρέπει να κάνω

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

19. Όταν έχω κάποια δυσκολία υπάρχει ένας μεγάλος που μπορώ να του μιλήσω

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

20. Αν κάποιος με πειράξει, θα διαμαρτυρηθώ

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

21. Μου είναι εύκολο να συγκεντρώνομαι κατά τη διάρκεια των μαθημάτων στο σχολείο

(1) Ποτέ (2) Μερικές φορές (3) Συχνά (4) Πολύ συχνά

32 Δημοσιεύσεις



Gerasimos Makris (Orcid ID: 0000-0001-7297-2536)

Title Page

Salivary cortisol and alpha-amylase daily profiles and stress responses to an academic performance test and a moral cognition task in children with neurodevelopmental disorders

Sophia Anesiadou^{*,}, Gerasimos Makris^{*,}, Maria Michou^{†,}, Paraskevi Bali^{‡,} Ioannis Papassotiropoulos^{§,} Filia Apostolakou^{¶,} Panagiota Korkolinkou^{¶,} Charalampos Papageorgiou^{¶,} George Chrousos^{¶,} Panagiota Pervanidou^{*}

^{*} Laboratory of Developmental Psychophysiology and Stress Research, Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics, First Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece.

[†] Human Ecology Laboratory, Department of Home Economics and Ecology, Harokopio University, Athens, Greece

[‡] Department of Clinical Biochemistry, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece.

[§] Second Department of Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University Hospital, Athens, Greece.

[¶] First Department of Psychiatry, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Eginition" University Hospital, Athens, Greece.

^{*} These authors contributed equally.

Running title: Stress biomarkers in children with NDDs

Address correspondence to: Sophia Anesiadou, Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics, First Department of Pediatrics, "Aghia Sophia" Children's Hospital: Thivon &

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the *Version of Record*. Please cite this article as doi: 10.1002/smi.2971.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Article

Levadias, 11527, Goudi, Athens, Greece; e-mail: sofia.anesiadou@yahoo.gr; Tel.:
+306972085598 and Fax number: +302132013457.

Disclosure statement: The authors report no conflicts of interest.

Data accessibility statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, Sophia Anesiadou, upon reasonable request. The data are not publicly available due to their containing information that could compromise the privacy of research participants.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Title

Salivary cortisol and alpha-amylase daily profiles and stress responses to an academic performance test and a moral cognition task in children with neurodevelopmental disorders

Abstract

There is evidence that children with neurodevelopmental disorders may exhibit atypical responses to stress and alterations in concentrations and diurnal secretion of stress hormones. We assessed diurnal profiles and stress responses of salivary cortisol and α -amylase (sAA) in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), and specific learning disorder (SLD) compared to typically developing children (TD). A total of 157 children of both sexes, aged between 6 and 12 years old, took part in the study distributed into four groups: ADHD (N=34), ASD (N=56), SLD (N=43), TD (N=24). Salivary samples were collected at three time points during a day, as well as before and 5 min after an academic performance test and a moral cognition task. ADHD children had lower evening and diurnal sAA levels, adjusted for age. Also, ASD children showed lower diurnal sAA secretion, adjusted for age. The mean percentage change for salivary cortisol and sAA after both tests did not differ between the groups. In conclusion, we demonstrated alterations in diurnal autonomic functioning in children with ADHD and ASD, while HPA axis functioning did not differ between the clinical and the comparison groups.

Keywords: Stress; cortisol; alpha-amylase; Attention deficit hyperactivity disorder; Autism spectrum disorder; Specific learning disorder; Neurodevelopmental disorders.

Abbreviations: Neurodevelopmental disorders (NDDs); Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); Autism spectrum disorder (ASD); Specific learning disorder (SLD); Typically developing children (TD); Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA); Autonomic nervous system (ANS); Sympathetic nervous system (SNS); Parasympathetic nervous system (PNS); Salivary alpha-amylase (sAA); Cortisol awakening response (CAR); Area Under the Curve with respect to ground (AUCg); Area Under the Curve with respect to increase (AUCi).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Main text

1. Introduction

The role of the stress system is the maintenance of homeostasis in the presence of stressors. Its principal peripheral effectors are: (a) the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis regulated glucocorticoids (GCs), and (b) the catecholamines norepinephrine and epinephrine, regulated by the autonomic nervous system (ANS) comprising the sympathetic nervous system (SNS), the sympathoadrenomedullary (SAM) system, and the parasympathetic nervous system (PNS) (Chrousos & Pervanidou, 2014). Salivary cortisol is recognized as an indicator of HPA axis activity, whereas salivary alpha-amylase (sAA) as an index of the SNS activity (Schumacher, Kirschbaum, Fydrich & Strohle, 2013). The HPA axis and the ANS are the main distinct but complementary components of the stress system (G. Chrousos, 2009). They are part of an internal neural regulation system that is closely interconnected with autonomic core centers comprising neural structures such as the prefrontal cortex (PFC), the amygdala, the hypothalamus and the brain stem (Agorastos, Pervanidou, Chrousos, & Kolaitis, 2018). Additionally, it has been demonstrated that the regulation of the HPA axis depends at least in part on the ANS, especially on vagal influences (Pervanidou, Makris, Chrousos, & Agorastos, 2020). Both hyper- and hypo-activation of the stress system have been associated with several psychopathological conditions such as depression, obsessive–compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, and panic anxiety amongst others (Charmandari, Tsigos, & Chrousos, 2005). The direction of the stress system adaptation to environmental stressors may depend on the genetic background, previous stress exposures, and the nature, chronicity, severity and predictability of the stressor. Also, alterations of the stress system have been suggested as key determinants of the clinical manifestations and the biological patterns of several psychiatric conditions (Pervanidou et al., 2020).

Children with neurodevelopmental disorders (NDDs) may exhibit atypical responses to stress and alterations in concentrations and diurnal secretion of stress hormones. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most prevalent NDD, characterized of symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity which affect functioning and academic performance. From a neuropsychological aspect, underactivity in the behavioral inhibition system, which has been linked with cognitive deficits related to regulating emotions, seems to be a central feature of ADHD (Kanradt, Momany, & Nikolas, 2018). Specifically, poor response

This article is protected by copyright. All rights reserved.

inhibition has been associated with nonspecific physiological arousal making the behavioral inhibition system particularly relevant for the association between stress system dysfunction and ADHD (King, Barkley, & Barrett, 1998). Studies have reported attenuated HPA axis reactivity among children with ADHD and no comorbid conditions (Angeli et al., 2018; Korpa et al., 2017; Ma, Chen, Chen, Liu & Wang, 2010; Isaksson, Nilsson, Nyberg, Hogmark, & Lindblad 2012), associated with several of the core symptoms of ADHD (Pesonen et al., 2011). Moreover, there is inconclusive evidence for the associations between ADHD and autonomic dysregulation in children (Imeraj et al., 2012; Robe et al., 2019).

Autism spectrum disorder (ASD) is a severe NDD, with deficits in social communication and restrictive interests as the core symptoms. In addition, children with ASD have been described as experiencing difficulty in adapting to change. It has been suggested that the difficulty of ASD children tolerating novel and otherwise benign environmental stressors may be related to alterations in the functioning of the stress system (Zinke, Fries, Kliegel, Kirschbaum, & Dettenborn, 2010). On the other hand, core symptoms of ASD, including sensory deficits, may contribute to stress system dysregulation (Kushki et al., 2013). There is a large body of published data regarding the dysregulation of the HPA axis in children with ASD (Taylor & Corbett, 2014). Findings are characterized by diversity in HPA axis functioning within individuals with ASD, with more pronounced alterations of circadian rhythms in lower functioning individuals (Kidd et al., 2013). Interestingly, lower diurnal salivary cortisol concentrations have been associated with more pronounced repetitive behaviors (Gabriels et al., 2013). Moreover, ASD children show greater variability in daytime cortisol patterns and both hypo- and hyper-responsivity of the HPA axis depending on the type of the stressor (Taylor & Corbett, 2014). Specifically, hypo-responsiveness (i.e. significantly blunted increase in cortisol) has been observed in most studies using various adaptations of tasks that involve social evaluative threat (Corbett, Schupp, & Lanni, 2012; Hollocks, Howlin, Papadopoulos, Khondoker, & Simonoff, 2014; Levine et al., 2012). More autistic symptoms predicted lower cortisol responses in a study which used the Strange Situation Procedure as a stressor (Naber et al., 2007). Nonetheless, hyper-responsiveness of the HPA axis has been shown to stressors comprising unpleasant non-social stimuli (Corbett, Mendoza, Abdullah, Wegelin, & Levine, 2006; Spratt et al., 2012). Moreover, two studies have demonstrated average responses with no significant differences between ASD and TD children in their cortisol response to psychosocial stress (Jansen, Wied, Gaag, & van Engeland, 2003; Lanni, Schupp, Simon, & Corbett, 2012; Simon & Corbett, 2013).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Finally, studies of ANS biomarkers have shown differences between ASD and typically developing (TD) children regarding their autonomic responsiveness to several stress inducing tasks (Cheshire & Freeman, 2012). Specifically, the majority of data comprising ANS biomarkers support the theory of a hypersympathetic state insufficiently attenuated by parasympathetic influences (Cheshire & Freeman, 2012; Toichi & Kamio, 2003).

Specific learning disorders (SLDs) are milder NDDs, affecting mainly academic performance and include diagnoses specific to impairments in reading, written expression and mathematics. There is no evidence of altered stress activity in children with SLDs. However, salivary cortisol and sAA activity has been suggested to be associated with executive functioning and academic achievement in childhood (Berry, Blair, Willoughby, Granger, & The Family Life Project Key Investigators, 2012). Higher levels of cortisol concurrently with moderate or high levels of sAA have been found to be predictive for lower executive functioning and academic abilities in TD children (Berry et al., 2012). Finally, significant curvilinear relations and interactions between sAA and cortisol have been shown in the prediction of TD children's cognitive functioning and academic achievement (Keller, El-Sheikh, Granger, & Buckhalt, 2012).

The objective of the current study was to assess concurrently diurnal rhythms and stress responses of the HPA and the SNS axes, in school-aged children diagnosed with ADHD, ASD, and SLDs compared to TD controls. We measured salivary cortisol and sAA, which have been extensively used as indexes of HPA and SNS axes activity, respectively (Nater & Rohleder, 2009). We hypothesized that children with ADHD, ASD, and SLDs would show significant differences regarding diurnal secretion of cortisol and alpha-amylase compared to TD children. The stress response was examined by exposing the children to an academic performance test (APT) and a moral cognition task (MCT). Whereas social stress tests have been broadly used in the literature, few studies have examined cognitive testing as a stressor in children with NDDs. The APT was selected because academic activities and testing comprise a big part of the school life and may be potential stressors in children with NDDs. We also hypothesized that the MCT, involving aspects of social cognition, might be a specific stressor for children with ASD and core deficits in theory of mind and social cognition but also in children with ADHD who show milder deficits in social cognition (Bora & Pantelis, 2016). Our aim was to explore whether these tests were able to produce a salivary cortisol or/and sAA response in children and, if so, whether stress system reactivity could distinguish between clinical groups. We

This article is protected by copyright. All rights reserved.

reasoned that both tests, which are cognitively demanding, would lead to an activation of the stress system. We hypothesized that children in the clinical groups would exhibit higher responsiveness compared to TD controls especially to the moral cognition task, given that it was higher in novelty and more demanding regarding ego-involvement compared to the academic performance test. Additionally, we intended to contribute to existing evidence regarding stress system alterations in NDDs by exploring stress system activity patterns in children diagnosed with SLD.

2. Materials and methods

2.1. Participants

The current study was a cross sectional case-control study conducted between September 2016 and July 2018. A total of 157 Greek schoolchildren of both sexes aged between 6 and 12 years old (28.7% girls; mean age \pm SD = 9.01 years \pm 1.72) took part in the study. Children were distributed into four groups: Fifty-six children were clinically diagnosed with ASD, 34 children were diagnosed with ADHD, 43 children met the diagnostic criteria for SLD and 24 TD children comprised the comparison group. All children were of normal intelligence ($IQ > 70$). The descriptive characteristics of the study population are presented in Table 1.

The participants of the clinical groups were recruited from the referrals of the Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics of the First Department of Pediatrics of the "XXXXXXX" children's hospital, School of Medicine, XXXXXXXXXXXX, Greece. The children of typical development were recruited from the community after a public call, through printed and electronic newspapers. All children participated in the study with their parents' written informed consent. All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by both the Scientific and the Ethics Committee of the "XXXXXXX" children's Hospital.

2.2. Assessments

2.2.1. Clinical diagnoses and exclusion criteria

During the procedure a full medical and developmental history was obtained, through a clinical interview with the parents/caregivers and a full clinical examination and developmental assessment were

This article is protected by copyright. All rights reserved.

performed in all children, including the group of TD children, by a board certified pediatrician. The clinical diagnoses were established by a Developmental-Behavioral Pediatrician with extensive clinical and research experience, and a multidisciplinary team of clinical experts, according to the guidelines of standard criteria based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th edition (American Psychiatric Association, 2013). A proportion of children -with the exception of the TD group- were children with several previous assessments in the context of annual follow-up visits at the Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics. For children diagnosed before 2013 according to DSM-IV/TR criteria, only those fulfilling also the DSM-5 criteria were included in the study. The co-occurrence of ASD and ADHD was taken into account as an exclusion criterion for the clinical groups. Moreover, cases for which there was a diagnostic doubt regarding the comorbidity of ASD and ADHD were also excluded. The group of ADHD children comprised individuals with a diagnosis of ADHD combined type. The group of children with SLD included children with impairments in reading and/or in written expression or in mathematics. All learning skills impairments were of moderate severity at the time of the assessment. The co-occurrence of ASD or ADHD and moderate/severe learning disorders was an exclusion criterion, although children with ADHD or ASD and comorbid mild learning difficulties were included in the former two groups. The Child Behavior Checklist/6-18 and the Teacher's Report Form of the Achenbach System of Empirically Based Assessment were administered to all participants in order to screen for other behavioral and emotional comorbid conditions (Achenbach & Rescorla, 2001; Roussos et al., 1999). All participants who exhibited at least one comorbid condition at the clinical level were excluded from the study. The assessment of learning difficulties was conducted by a special education teacher through the administration of three standardized in the Greek population tests for academic performance in the Greek language [i.e written language (reading and writing), and mathematics]. Also, the children's intelligence quotient (IQ) was assessed using the Greek version of the Wechsler Intelligence Scale for Children- Third edition (WISC-III) (Wechsler, 1991). By inclusion criteria, only children with performances within the normal range entered the study.

Individuals were excluded from the study if they had an IQ lower than 70, genetic syndromes or chromosomal abnormalities, comorbid autoimmune, endocrine, metabolic or other chronic disorders or conditions, and comorbid neurological or other psychiatric diseases. Individuals who received any kind of pharmacological treatment were also excluded from the study. Furthermore, extreme prematurity (<30 weeks)

This article is protected by copyright. All rights reserved.

and the presence of sensory deprivation (deficit of vision or hearing) were additional exclusion criteria during the sampling procedure. Finally, overweight and obese subjects [Body mass index (BMI) above the 85th percentile for age and gender] were excluded from the study.

2.2.2. Academic performance test

The academic performance test included three parts: i.) a reading competence test, ii.) a mathematical ability test, and iii.) a written expression - spelling test. The assessment was conducted according to age through the following tests: 1) A Psychometric Assessment Test for Reading Difficulties (Porpodas, 2008) for school aged children up to 8 years. A-Test for reading performance (8.5 -15 years old) (Panteliadou, 2000). The tests consisted of subscales for reading decoding, decoding of non-meaning words, reading ability, morphology and syntax of the language and reading comprehension; 2) The assessment of mathematical abilities was performed through two standard tests according to age: the Utrecht Early Mathematical Competence Test (4.00-7.05 years old) and Utrecht Mathematical Proficiency Competence Test (7.06- 15 years old) (Barbas, 2008); 3) The writing and spelling assessment were performed through the "Psychometric criterion for writing difficulties" (Porpodas, 2007). The whole duration of academic performance tests was approximately 2h.

2.2.3. Moral cognition task

The moral cognition evaluation task included 15 common Aesop's fables that were displayed on a laptop computer LCD screen of 15 inches on a white background. The fables were presented three times each, in a pseudo-random order. The participants were asked to read each fable in a scheduled time-frame, depending on the number of letters comprising the fable, and declare their feeling as if they were a character of the story, different each time. There were two possible positions for each fable: that of a character expressing positive moral behavior and that of a character with negative moral behavior. Also, the participants were asked to determine the emotion caused by the content of the fable placing themselves at the position of the "neutral" observer. At every repetition of each fable the participants chose an emotion by a list including 8 basic emotions (Joy, Confidence, Fear, Expectation, Anger, Abhorrence, Sadness, Surprise) and the option "None of the above", randomly placed each time. The task included 45 repetitions in total (15 fables x 3

This article is protected by copyright. All rights reserved.

times-positions each) and its duration was approximately 50 minutes. Both tests, academic performance test and moral cognition task, were administered in a randomized order, from 8.00 am to 12.00 pm, with one-hour recovery period between them, at the same day.

2.3. Salivary samples collection and analysis

The following neuroendocrine parameters related to the stress system activity were assessed in all participants: 1) The diurnal variation of salivary cortisol and sAA. Saliva samples were collected at home, under the caregivers' supervision on a regular Sunday, at three different time points: on awakening at approximately 8:00 am (C1), 30 minutes after waking up (C2), and at 8:00 pm (C3). 2) The cortisol awakening response (CAR) as indicated by the increase in salivary cortisol from waking to 30 minutes later (C1-C2). 3) The SLOPE for cortisol which was estimated with the following type: $SLOPE=C3-C2$. 4) The salivary cortisol and sAA area under the curve with respect to ground (AUCg) and with respect to increase (AUCi) as measures of total cortisol and alpha-amylase salivary output (Khoury et al., 2015). The AUCg is more indicative of the total hormonal output, whereas the AUCi is more related to the sensitivity of the stress system (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid, & Hellhammer, 2003).

Moreover, in order to assess stress system responses to the academic performance test and the moral cognition task, we collected one salivary sample just before and one 5 minutes after each test. Salivary cortisol and sAA were measured in the same saliva samples (i.e. at the same time points). In previous studies, the peak in sAA response to a stress inducing task has been measured at a 5 min interval after the task and it has returned to baseline between 5 and 10 min after the task (Nater et al., 2005, 2006). On the other hand, there is a latency of around 20 minutes post-stressor for salivary cortisol levels to reach a peak. However, we decided to collect one salivary sample before and one after each test in order to increase compliance in this group of young children with inherent difficulties in co-operation. Also, we collected the post-stressor salivary samples by the sAA levels peak given that sAA response to a stressor is less studied than salivary cortisol in NDDs. Salivary samples were obtained at the outpatient Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics, by the same researcher.

All salivary samples were collected with the use of the Sarstedt Salivette® system (Sarstedt Inc., Nuembrecht, Germany). The samples were collected by caregivers at home, after the enrollment in the study,

This article is protected by copyright. All rights reserved.

and on the first Sunday after the scheduled appointment for the academic and the cognitive moral testing. A face to face demonstration and detailed written and oral instructions regarding the procedure of saliva collection were provided to parents and children. Specifically, parents were instructed that the sampling has to be conducted after washing the child's mouth with water, and after at least 30 minutes following eating, drinking, tooth brushing, intensive playing or exercising. In the case the instructions could not be followed for any reason, parents were asked to reschedule the sampling procedure for the next Sunday. Also, in order to increase compliance parents were instructed to record the exact time the sample collection began. Children were asked to keep the cotton swabs in their mouth for at least 2 minutes in order to ensure that the swab had been sufficiently soaked. Subsequently, the cotton swab was placed in a plastic tube, which had already been labelled by the researcher with a number indicating the sequence and the exact time of the sampling, and it was stored in the refrigerator at 0–4°C. All the samples obtained at home were returned to the researcher for further processing within two days from collection. Saliva was extracted from the cotton swab in the outer tube by centrifuging the salivettes at 3500 g for 5 minutes, and aliquots of saliva were stored at -85 °C, until the time of the analysis.

Aliquots of each saliva sample were used for the assessment of cortisol and α -amylase. All analyses were performed in duplicate. Salivary cortisol concentrations were determined with the use of the chemilluminescence immunoassay (Elecsys Cortisol, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, CH), according to manufacturer instructions. The analytical sensitivity was 0.054 $\mu\text{g/dL}$ and the intra- and inter-assay coefficients of variation (CV) were 3.0% and 11.8% respectively. Salivary cortisol levels were expressed in nmol/L. Alpha-amylase measurements were performed using the Roche Cobas 6000 Clinical Chemistry System (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, CH), according to manufacturer instructions. Average intra- and inter-assay CVs were less than 2.5%. Salivary α -amylase levels were expressed in U/L.

2.4. Statistical Analysis

Data are presented as absolute (n) and relative frequencies (%) for the qualitative variables and as Mean (Standard Deviation) for the quantitative variables. In order to compare proportions Fisher's exact test was used. Normality distribution was assessed for all the quantitative variables with Shapiro-Wilk test. The

This article is protected by copyright. All rights reserved.

non-parametric test of Mann-Whitney U test was used for the variable comparison between each group and the control group. It was also used at first place to evaluate changes (in absolute values or percentage change) in cortisol and alpha-amylase levels due to the two tests that applied to the participants. Percentage change was calculated as following: $(\text{final value of the tests} - \text{initial value of the tests}) * 100 / \text{initial value of the tests}$. Multiple linear regression models were used to estimate if each group (ASD, ADHD, SLD and TD) and various characteristics of the participants were predictors for cortisol and sAA levels. The results of the multiple linear regression are presented as unstandardized $b \pm$ coefficients Standard Error, p-value. Also F-value (df1, df2), p-value are presented. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate changes in cortisol and alpha-amylase levels due to the APT and MCT, among the different groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using IBM SPSS software (version 24.0).

3. Results

A total of 157 children (56 ASD, 34 ADHD, 43 SLD and 24 TD) were included in the analysis. Children in the ASD group were significantly younger than TD children. Also, general IQ and verbal IQ were significantly lower in the clinical groups than in the TD group. Nevertheless, no significant differences were found as it regards sex between each of the clinical groups compared to the TD group. Table 1 shows participants' descriptive characteristics, baseline measurements and pre- and post-tests measurements.

3.1. Diurnal variations of salivary cortisol and a-amylase

As for baseline measurements for salivary cortisol and sAA children with ADHD had lower evening sAA ($p=0.017$), lower sAA AUCi ($p=0.038$), and lower sAA AUCg ($p=0.031$) compared to the TD group. No other differences were observed concerning baseline measurements between ASD and SLD groups compared to TD children (Table 1, Fig. 1,2).

Table 2 shows the results of a linear regression when considering clinical group as significant factor for sAA AUCg level. In model 1 only group was included and the results showed that ASD and ADHD groups had significantly lower sAA AUCg compared to the TD group ($p=0.015$ and $p=0.010$ respectively). In

This article is protected by copyright. All rights reserved.

model 2, age was added as confounder and both ASD and ADHD groups had still significantly lower sAA AUC_g compared to the TD group ($p=0.027$ and $p=0.013$ respectively) (Table 2).

Table 3 shows the results of a linear regression when considering clinical group as significant factor for sAA AUC_i. In model 1 only group was included and the results showed that ADHD and SLD groups had significantly lower sAA AUC_i compared to the TD group ($p=0.009$ and $p=0.037$ respectively). In model 2, age was added as confounder and only the ADHD group had still significantly lower sAA AUC_i compared to TD children ($p=0.038$) (Table 3).

Table 4 shows the results of a linear regression when considering clinical group as significant factor for evening sAA levels. In model 1 only group was included and the results showed that all the clinical groups (ASD, ADHD, SLD) had significantly lower levels of evening sAA compared to the TD group ($p=0.031$, $p=0.006$ and $p=0.046$ respectively). In model 2, age was added as confounder. Only the ADHD group had still significantly lower levels of evening sAA compared to TD children ($p=0.016$) (Table 4).

3.2. Salivary cortisol and alpha-amylase stress responses

Between and within the groups analyses were performed. In the between groups analysis, ASD and ADHD groups exhibited higher percentage increase of the concentration of sAA after the academic performance testing compared to the TD group. As for the within the groups analysis, salivary cortisol levels were reduced and sAA levels were increased after the academic performance test in both ASD and ADHD groups compared to the TD group (Table 5, Fig. 3, 4).

No differences were observed between the clinical groups and the TD group before and after the moral cognition task. However, salivary cortisol level was significantly reduced within the TD group after the moral cognition task (Table 5, Fig. 5, 6).

Table 6, shows the results where time*group interaction was taken into account. A repeated measures ANOVA with a Greenhouse-Geisser correction determined that mean percentage change for salivary cortisol and sAA did not differ significantly between the two time points for the subgroups, nor after the application of the APT (for cortisol levels: $F(1,144) = 0.073$, $p = 0.974$; for sAA levels: $F(1,144) = 0.843$, $p = 0.472$) neither

This article is protected by copyright. All rights reserved.

after the MCT (for cortisol levels: $F(1,139) = 0.455, p = 0.714$; for sAA levels: $F(1,139) = 0.031, p = 0.993$) (Table 6).

4. Discussion

4.1. Diurnal stress system activity

We did not report significant differences concerning the diurnal profiles of salivary cortisol between the clinical groups and the TD group. Salivary cortisol secretion behaved in the anticipated manner in all study groups, with a sharp post awakening cortisol increase and a steady decrease towards the evening. Moreover, as expected, sAA and cortisol were found to have opposite diurnal patterns in all study groups (Nater & Rohleder, 2009).

4.1.1. Salivary cortisol

Our findings resonate with existing research evidence documenting no differences in the CAR and baseline cortisol between children with ADHD and TD children (Sondeijker et al., 2007) or accumulating that such differences are better explained by comorbidities (Corominas et al., 2012; Freitag et al., 2009; Northover, Thapar, Langley, Fairchild, & Goozen, 2016). Moreover, although there are some inconsistencies in the literature, ADHD subtypes, after excluding comorbidities, may differ regarding cortisol stress responses. Even though the hyperactive/impulsive and the inattentive dimensions of ADHD have been associated with attenuated HPA axis activity (Angeli et al., 2018; Maldonado, Trianes, Cortés, Moreno, & Escobar, 2009), Hastings et al. (2009) observed no differences in awaking, baseline, or post-stress cortisol levels between the three ADHD subtypes (Hastings, Fortier, Utendale, Simard, & Robaey, 2009). Beyond doubt, the analysis of our sample by ADHD subtype could have provided more insight into the heterogeneity of ADHD. Our findings regarding salivary cortisol diurnal rhythms in children with ADHD could be attributed to the fact that: i. Children with ADHD and comorbid conditions were excluded from the study, and ii. The group of ADHD children comprised mainly subjects with a diagnosis of ADHD combined type.

Although findings regarding HPA axis functioning within individuals with ASD are divergent, in several studies afternoon and evening cortisol levels have been consistently found higher in children with ASD than controls (Corbett, Mendoza, Wegelin, Carmean, & Levine, 2008; Marinovic-Curin et al., 2008).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Nevertheless, the negative findings of our study regarding differences of salivary cortisol diurnal secretion in ASD children resonate with previous studies which showed normal diurnal rhythms or/and no alterations in specific aspects of the diurnal cortisol cycle, such as CAR, AUCg, AUCi, slope or single measurements in children with ASD (Zinke, Fries, Kliegel, Kirschbaum, & Dettenborn, 2010; Kidd et al., 2013; Corbett, Mendoza, Abdullah, Wegelin, & Levine, 2006).

4.1.2. Salivary alpha-amylase

Children with ADHD had significantly lower levels of sAA at the evening measure and reduced sAA AUCg and sAA AUCi compared to TD children, adjusted for age. Furthermore, ASD children showed reduced AUCg in comparison to TD controls, adjusted for age. These findings indicate lower overall sAA secretion over a 24h period in both ADHD and ASD children.

In a recent study, which was the first to record diurnal variation of sAA in children with ADHD, ADHD diagnosis in prepubertal children was not found to influence the diurnal profile of sAA secretion (Angeli et al., 2018). In contrast, the findings of the current study showed that children with ADHD have lower evening sAA and lower daily sAA output in total. Despite the lack of evidence regarding basal diurnal sAA level alterations in relation to NDDs, it has been demonstrated that conduct disorder is associated with significantly lower sAA activity among boys with externalizing problems (Angyal et al., 2016). Moreover, a previous study found a negative association between sAA decrease and internalizing disorders and a positive association between sAA increase and externalizing disorders (Bae et al., 2015).

Studies of ANS biomarkers in ASD, generally converge on the theory of ANS hyper-arousal related to sympathetic overarousal, parasympathetic underactivity, or atypical interaction of both systems in ASD [for a review (Cheshire & Freeman, 2012)]. However, our finding regarding lower daily sAA secretion in ASD children could be interpreted as SNS hypoactivity compared to TD children. This is in accordance with limited observations of autonomic under-arousal in children with ASD. A study that examined afternoon levels of sAA, salivary cortisol, and tonic pupil size in preschool aged children found larger pupil size, lower sAA levels, and little diurnal variation in sAA in ASD children (Anderson, Colombo, & Unruh, 2014). Moreover, we noted a study that revealed sympathetic underactivity in ASD children indexed by lower

This article is protected by copyright. All rights reserved.

electrodermal activity (EDA), even though in contrast with most previous studies showing increased or unaltered amplitude of mean EDA in ASD (Bujnakova et al., 2016). Furthermore, differences in sAA levels between children with NDDs and TD controls may be partially modified by functioning status. In accordance, a previous study regarding differences in daytime secretion of salivary cortisol and sAA in ASD children found alterations in sAA levels, when comparing clinical groups stratified by IQ (Kidd et al., 2013).

Furthermore, lower sAA daily levels have been associated with increased chronic stress in children with asthma (Wolf, Nicholls, & Chen, 2008). Interestingly, although among children with asthma there was lower diurnal secretion of sAA with higher chronic stress, no differences in cortisol were found (Wolf et al., 2008). Thus, our findings regarding lower sAA daily output may be indicative of higher chronic stress in both ADHD and ASD children. Finally, although sAA has been recognized in numerous studies as a valid and reliable marker of SNS activity, it has been argued that it might also reflect parasympathetic activity (Bosch, Veerman, de Geus, & Proctor, 2011). Thus, it may be simplistic to strictly interpret lower diurnal sAA secretion in ADHD and ASD children as SNS hypoactivity compared to TD children.

4.2. Stress responses

Both the academic performance test and the moral cognition task were unable to produce a statistically significant activation of the HPA axis in any of the study groups. However, the academic performance test was found to produce an increase in sAA levels in ADHD and ASD children. On the other hand, the moral cognition task was not found to significantly activate the SNS in any of the study groups. Nonetheless, the mean percentage change for salivary cortisol and sAA after both tests did not differ between the groups.

While, the SNS is activated promptly after the onset of a stressor, the HPA axis activation follows with a time delay (Chrousos, 2009; Chrousos & Pervanidou, 2014). More precisely, levels of cortisol gradually increase with a peak at about 20-30 min after the stressor and return to baseline within 50-60 min after the stress application (Engert et al., 2011). In contrast, sAA levels peak very rapidly and return to baseline within 10 min (Bae et al., 2015). We suppose that in our study the sampling of saliva 5 min after each test allowed capturing an increase in mean sAA levels, at least in ADHD and ASD groups, but not in salivary

This article is protected by copyright. All rights reserved.

cortisol. There is a broad agreement across studies that both physical and psychological stress induce an increase in sAA levels (Granger, Kivlighan, El-Sheikh, Gordis, & Stroud, 2007). Moreover, even though sAA is a sensitive index for both psychological and physical stressors, salivary cortisol response can be induced by more challenging stress tasks (van Stegeren, Wolf, & Kindt, 2008). Also, regarding the cortisol responses, there is a possibility that the fact of data collection in the morning might have altered or hindered the observation of a weak response from the HPA axis among participants. Thus, we are unable to draw a definite conclusion regarding the within groups reduction of salivary cortisol after the academic performance test in ADHD and ASD groups, and after the moral cognition task in the TD group, since it may be attributed to the normal diurnal profile of this enzyme (Chrousos & Pervanidou, 2014). Last but not least, to date, the only available meta-analysis focusing particularly on the association of cortisol reactivity and ADHD diagnosis found no significant associations between the two variables (Kamradt et al., 2018).

Both tests used to provoke stress in this study were mild stressors and did not involve an immediate physiologic threat (Herman & Cullinan, 1997). Therefore, we suppose that the cognitive nature and the mild intensity of the tasks played a prominent role in non-demonstrating any differences between the groups regarding stress responses (Herman & Cullinan, 1997; van Stegeren et al., 2008). As far as we know, the only earlier study which measured sAA as an index of SNS response to a stressor (i.e. venipuncture) in children with ADHD, did not show significant results (Angeli et al., 2018). Moreover, social stress induction paradigms have been extensively used especially in autism research. However, decreased accuracy in detecting social threat may impede the elicitation of social stress in children with ASD even during reliable and valid social stress protocols (for example TSST-C) (Lanni et al., 2012). Also, there is evidence that high functioning children with ASD report higher levels of anxiety as they become increasingly aware of their own social challenges (White, Oswald, Ollendick, & Scahill, 2010). In other words, it has been suggested that structured interpersonal interaction may be less threatening than natural, everyday interactions.

Additionally, the stress induction paradigms used in the current study has to be viewed contextually, since the response to a potentially stressful stimulus also involves an individual's perception of that stimulus. Academic performance, academic self-esteem, perceived stress and HPA axis responses have been suggested to be highly intertwined (Lindahl, Theorell, & Lindblad, 2005; Ng, Koh, & Chia, 2003). However, the

This article is protected by copyright. All rights reserved.

academic performance test administered in the current study was not a novel stressor, given that its content was similar to tasks used for the evaluation of academic performance in Greek schools. Thus, the fact that children in all study groups were familiar with the context of the academic performance test, might played a role in the non-significant results regarding stress system responsiveness. On the other hand, the moral cognition task, while cognitive in nature, was qualitatively different from the academic performance test. Moral judgment is considered to be closely related to Theory of Mind (ToM), as it is necessary to understand others' beliefs, desires, and intentions to make proper moral judgments (Li, Zhu, & Gummerum, 2014). Nonetheless, although the moral cognition task might be interpreted as having an emotional component, it did not explicitly manipulate the social environment. Also, we suppose that the MCT was not perceived by the participants as an unpleasant stimulus since in general lines the fables comprising it were benign regarding their content. At this point, we have to underline that a critical contextual difference between the two tasks was that in the case of the academic performance test children were aware of the fact that it was a performance evaluation task, whereas regarding the moral cognition task children were reassured for the contrary. We assume that this difference is involved in the significant increase of sAA levels in ADHD and ASD children during the academic performance test but not during the moral cognition task (Corbett, Muscatello, & Baldinger, 2018).

4.3. Limitations

Certain limitations should be considered in weighing the results of this study. To begin with, the cross-sectional design does not allow us to make causal inferences. Moreover, a potential source of limitation could be the relatively small sample size of our population which was not randomly recruited. Therefore, we cannot infer generalizability of our findings. Also, boys outnumbered girls in all study groups. Nevertheless, no gender differences were found in the analyses.

Concerning the saliva sampling procedure, it would be advantageous to collect salivary samples over more than 3 times of the day in order to obtain a more accurate estimate of the diurnal secretion of cortisol and sAA. In addition, we limited our sampling procedures in the same day, while it has been shown that at least

This article is protected by copyright. All rights reserved.

regarding cortisol individual levels may differ between sampling days (Clow, Hucklebridge, Stalder, Evans, & Thorn, 2010). Moreover, a limitation stems from the lack of multiple time points sampling during stress response tests. More precisely, the salivary sampling 5 minutes post-stressor may have prevented salivary cortisol showing stress induced alterations. Thus, our findings regarding salivary cortisol response to both tests are indicative of the HPA axis responsiveness to the stressors administered and they do not consist conclusive evidence. In the future we would like to apply a complementary more rigorous approach comprising multiple salivary samples during the academic performance and moral cognition tasks. This approach would provide the opportunity to assess alterations in stress responses concerning different subsections of the tests administered in the current study. Also, a difference of our study design compared to previous studies is that we administered two tasks in a row. It has been shown that prior experience with stress may modify the response to a subsequent stressor, with a focus on catecholaminergic systems (Sabban & Serova, 2007).

Finally, our study did not comprise any self-reported or behavioral observation measures obtained during the tasks as several previous psychosocial stress studies have done (Mikita et al., 2015; Simon & Corbett, 2013). This would have given the opportunity to investigate suggested associations between the physiological findings and parameters such as the subjective experience of stress. Last but not least, the clinical diagnoses in the current population were categorical. Therefore, although the co-occurrence of ASD and ADHD was an exclusion criterion, the administration of standardized clinical measures would have given the opportunity to investigate the associations between physiological findings and specific symptoms, such as inattention, that commonly overlap between NDDs.

Nevertheless, most of the limitations reported are due to the special characteristics of the study groups: the young age of participants and the inherent difficulties in social interaction and co-operation, especially in the ASD group. Thus, the entire protocol was adjusted to the needs of this group, in order to increase compliance.

5. Conclusions

This article is protected by copyright. All rights reserved.

The present study contributes to existing evidence regarding stress system alterations in NDDs.

Although the HPA axis and the SNS work in coordination to generate the appropriate physiologic adaptation associated with the stress response, the exact nature of the coordination (i.e. additive/interactive, opposing, or complementary) is to date debatable (Chrousos & Pervanidou, 2014; Granger, Kivlighan, El-Sheikh, Gordis, & Stroud, 2007). Interestingly, we found alterations regarding sAA diurnal levels in children with ADHD or ASD, whereas HPA axis functioning did not differ between the clinical groups and the controls. Nonetheless, we demonstrated that stress system responses to an academic performance test and a moral cognition task did not differ between the study groups. Our findings are indicative of the distinctiveness of salivary cortisol and sAA as indicators of different stress system components. In general lines, our findings are situated in a broader literature that shows autonomic dysfunction in both ADHD and ASD children (Cheshire & Freeman, 2012; Robe, Dobrea, Cristea, Păsărelu, & Predescu, 2019). Given that in this study we did not collect data regarding parasympathetic nervous system activity, it is uncertain whether sAA levels are directly associated with SNS (Bosch et al., 2011). An important advantage of our study is that it included medication-free children without comorbidities. Thus, the evidence of ANS dysregulation is probably linked to ADHD and ASD themselves. Future directions may include a more comprehensive and detailed simultaneous examination of HPA axis and ANS functioning, since it might provide a more complete picture of arousal and stress response in NDDs. In addition, the use of cognitive stress induction paradigms may be of limited value towards the assessment of stress system responses in children with NDDs.

Finally yet importantly, the current study explored for the first time stress system activity in children with SLD. Even though we did not find significant results regarding children with SLD, we believe that future research on the stress system activity should focus on potential subtypes within the SLD group. Yet, evidence regarding stress system activity in children with NDDs is inconclusive, highlighting the need for in-depth research towards the understanding of possible mechanisms linking stress system alterations with NDDs. The possible etiologic relations between stress system dysregulation and neurodevelopmental deficits need to be clarified in large, prospective and methodologically focused studies conducted in well characterized clinical samples.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

References

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.), Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Achenbach, T., & Rescorla, L. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment*. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Kolaitis, G. (2018). Early life stress and trauma: developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones*, *17*(4), 507–520. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0065-x>
- Anderson, C. J., Colombo, J., & Unruh, K. E. (2014). Pupil and Salivary Indicators of Autonomic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Dev Psychobiol*, *55*(5), 1–29. <https://doi.org/10.1002/dev.21051>.Pupil
- Angeli, E., Korpa, T., Johnson, E. O., Apostolakou, F., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2018). Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *90*(June 2017), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.026>
- Angyal, N., Halasz, J., Meszaros, G., Kovacs, J., Kruk, E., & Nemoda, Z. (2016). Potential salivary biomarkers and their genetic effects in a pilot study of adolescent boys with externalizing problems. *Neuropsychopharmacol Hung*, *18*(4), 173–179.
- Bae, Y. J., Stadelmann, S., Klein, A. M., Jaeger, S., Hiemisch, A., Kiess, W., ... Döhnert, M. (2015). The hyporeactivity of salivary cortisol at stress test (TSST-C) in children with internalizing or externalizing disorders is contrastively associated with α -amylase. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.09.013>

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- Berry, D., Blair, C., Willoughby, M., Granger, D. A., & Investigators, F. L. P. K. (2012). Salivary alpha-amylase and cortisol in infancy and toddlerhood: Direct and indirect relations with executive functioning and academic ability in childhood. *Psychoneuroendocrinology*, *37*, 1700–1711. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.002>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychological Medicine*, *46*, 699–716. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002573>
- Bosch, J. A., Veerman, E. C. I., de Geus, E. J., & Proctor, G. B. (2011). a-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*, *36*(4), 449–453. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.019>
- Bujnakova, I., Ondrejka, I., Mestanik, M., Visnovcova, Z., Mestanikova, A., Hrtanek, I., ... Tonhajzerova, I. (2016). Autism Spectrum Disorder Is Associated With Autonomic Underarousal. *Physiol. Res.*, *65*(Suppl. 5), S673–S682.
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol*, *67*(June 2014), 259–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- Cheshire, W. P., & Freeman, R. (2012). Highlights in clinical autonomic neuroscience: new insights into autonomic dysfunction in autism. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *171*(1–2), 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.08.003>
- Christiansen, H., Oades, R. D., Psychogiou, L., Hauffa, B. P., & Sonuga-Barke, E. J. (2010). Does the cortisol response to stress mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD)? *Behavioral*

and *Brain Functions*, 6(45), 1–11.

- Chrousos, G. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Publishing Group*, 5(7), 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2014). *Stress and Endocrine Physiology. Reference Module in Biomedical Research*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03751-X>
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). Neuroscience and Biobehavioral Reviews The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>
- Corbett, B. A., Mendoza, S., Abdullah, M., Wegelin, J. A., & Levine, S. (2006). Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.05.011>
- Corbett, B. A., Mendoza, S., Wegelin, J. A., Carmean, V., & Levine, S. (2008). Variable cortisol circadian rhythms in children with autism and anticipatory stress. *J Psychiatry Neurosci*, 33(3), 227–234.
- Corbett, B. A., Muscatello, R. A., & Baldinger, C. (2018). Comparing Stress and Arousal Systems in Response to Different Social Contexts in Children with ASD. *Biological Psychology*, 140, 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.12.010>
- Corbett, B. A., Schupp, C. W., & Lanni, K. E. (2012). Comparing biobehavioral profiles across two social stress paradigms in children with and without autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 3(13). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-13>
- Corominas, M., Ramos-Quiroga, J., Ferrer, M., Saez-Francas, N., Palomar, G., Bosch, R., & Casas, M. (2012). Cortisol responses in children and adults with attention deficit

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- hyperactivity disorder (ADHD): a possible marker of inhibition deficits. *ADHD Atten Def Hyp Disord*, 4, 63–75. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0075-5>
- Engert, V., Vogel, S., Efanov, S. I., Duchesne, A., Corbo, V., Ali, N., & Pruessner, J. C. (2011). Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1294–1302. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.018>
- Freitag, C. M., Hanig, S., Palmason, H., Meyer, J., Wust, S., & Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1019–1028. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.018>
- Gabriels, R. L., Agnew, J. A., Pan, Z., Holt, K. D., Reynolds, A., & Laudenslager, M. L. (2013). Elevated repetitive behaviors are associated with lower diurnal salivary cortisol levels in autism spectrum disorder. *Biological Psychology*, 93(2), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.017>
- Granger, D. A., Kivlighan, K. T., El-Sheikh, M., Gordis, E. B., & Stroud, L. R. (2007). Salivary α -Amylase in Biobehavioral Research Recent Developments and Applications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1098, 122–144. <https://doi.org/10.1196/annals.1384.008>
- Hastings, P. D., Fortier, I., Utendale, W. T., Simard, L. R., & Robaey, P. (2009). Adrenocortical Functioning in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Examining Subtypes of ADHD and Associated Comorbid Conditions. *J Abnorm Child Psychol*, 37, 565–578. <https://doi.org/10.1007/s10802-008-9292-y>
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo – pituitary – adrenocortical axis. *Trends Neurosci*, 20, 78–84.
- Hollocks, M. J., Howlin, P., Papadopoulos, A. S., Khondoker, M., & Simonoff, E. (2014). Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children

This article is protected by copyright. All rights reserved.

with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety.

Psychoneuroendocrinology, 46, 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.004>

Imeraj, L., Sonuga-barke, E., Antrop, I., Roeyers, H., Wiersma, R., Bal, S., & Deboutte, D.

(2012). Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrative review and theoretical framework for future studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(8), 1897–1919.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.04.007>

Isaksson, J., Nilsson, K. W., Nyberg, F., Hogmark, Å., & Lindblad, F. (2012). Cortisol levels

in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46(11), 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.021>

Jansen, L. M. C., Wied, C. C. G., Gaag, R. Van Der, & van Engeland, H. (2003).

Differentiation between Autism and Multiple Complex Developmental Disorder in Response to Psychosocial Stress. *Neuropsychopharmacology*, 28, 582–590.

<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300046>

Kamradt, J. M., Momany, A. M., & Nikolas, M. A. (2018). A meta-analytic review of the

association between cortisol reactivity in response to a stressor and attention-deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*, 10(2), 99–111.

<https://doi.org/10.1007/s12402-017-0238-5.A>

Keller, P. S., El-Sheikh, M., Granger, D. A., & Buckhalt, J. A. (2012). Interactions between

salivary cortisol and alpha-amylase as predictors of children's cognitive functioning and academic performance. *Physiology & Behavior*, 105(4), 987–995.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.11.005>

Khoury, J. E., Gonzalez, A., Levitan, R. D., Pruessner, J. C., Chopra, K., Basile, V. S., ...

Atkinson, L. (2015). Summary cortisol reactivity indicators: Interrelations and meaning.

Neurobiology of Stress, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.04.002>

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- Kidd, S. A., Corbett, B. A., Granger, D. A., Boyce, W. T., Anders, T. F., & Tager, I. B. (2013). Daytime Secretion of Salivary Cortisol and Alpha-Amylase in Preschool-Aged Children with Autism and Typically Developing Children. *J Autism Dev Disord*, *42*(12), 2648–2658. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1522-z> Daytime
- King, J. A., Barkley, R. A., & Barrett, S. (1998). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Biol Psychiatry*, *44*(1), 72–74. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00507-6)
- Koenig, J., Rash, J. A., Kemp, A. H., Buchhorn, R., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2017). Resting State Vagal Tone in Attention Deficit (Hyperactivity) Disorder: A Meta-Analysis. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *18*(4), 256–267. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1174300>
- Korpa, T., Pervanidou, P., Angeli, E., Apostolakou, F., Papanikolaou, K., Papassotiriou, I., ... Kolaitis, G. (2017). Mothers' parenting stress is associated with salivary cortisol profiles in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Stress*, *20*(2), 149–158. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1303472>
- Kushki, A., Drumm, E., Mobarak, M. P., Tanel, N., Dupuis, A., Chau, T., & Anagnostou, E. (2013). Investigating the Autonomic Nervous System Response to Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorders. *PLoS ONE*, *8*(4), 2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059730>
- Lanni, K. E., Schupp, C. W., Simon, D., & Corbett, B. A. (2012). Verbal ability, social stress, and anxiety in children with Autistic Disorder. *Autism*, *16*(2), 123–138. <https://doi.org/10.1177/1362361311425916>
- Levine, T. P., Sheinkopf, S. J., Pescosolido, M., Rodino, A., Elia, G., & Lester, B. (2012). Physiologic Arousal to Social Stress in Children with Autism Spectrum Disorders: A Pilot Study. *Res Autism Spectr Disord*, *6*(1), 177–183.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.04.003>

- Li, J., Zhu, L., & Gummerum, M. (2014). The relationship between moral judgment and cooperation in children with high-functioning autism. *Scientific Reports*, 4(4314), 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep04314>
- Lindahl, M., Theorell, T., & Lindblad, F. (2005). Test performance and self-esteem in relation to experienced stress in Swedish sixth and ninth graders — saliva cortisol levels and psychological reactions to demands. *Acta Pædiatrica*, 94, 489–495. <https://doi.org/10.1080/08035250410025131>
- Ma, L., Chen, Y.-H., Chen, H., Liu, Y.-Y., & Wang, Y.-X. (2010). The function of hypothalamus – pituitary – adrenal axis in children with ADHD. *Brain Research*, 1368, 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.045>
- Maldonado, E. F., Trianes, M. V., Cortés, A., Moreno, E., & Escobar, M. (2009). Salivary Cortisol Response to a Psychosocial Stressor on Children Diagnosed with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder : Differences Between Diagnostic Subtypes. *The Spanish Journal of Psychology*, 12(2), 707–714.
- Marinovic-Curin, J., Marinovic-Terzic, I., Bujas-Petkovic, Z., Zekan, L., Skrabic, V., Dogas, Z., & Terzic, J. (2008). Slower cortisol response during ACTH stimulation test in autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17, 39–43. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0632-1>
- Mikita, N., Hollocks, M. J., Papadopoulos, A. S., Aslani, A., Harrison, S., Leibenluft, E., ... Stringaris, A. (2015). Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(10), 1118–1126. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12382>
- Naber, F. B. A., Swinkels, S. H. N., Buitelaar, J. K., Bakermans-Kranenburg, M. J., Ijzendoorn, M. H. Van, Dietz, C., ... van Engeland, H. (2007). Attachment in toddlers

This article is protected by copyright. All rights reserved.

with autism and other developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *37*, 1123–1138.

<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0255-2>

Nater, U. M., La, R., Florin, L., Moses, A., Langhans, W., Koller, M. M., & Ehlert, U. (2006).

Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity — associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology*, *31*, 49–58.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.05.010>

Nater, U. M., Rohleder, N., Gaab, J., Berger, S., Jud, A., Kirschbaum, C., & Ehlert, U.

(2005). Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, *55*, 333–342.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.009>

Nater, U., & Rohleder, N. (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the

sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology*, *34*,

486–496. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.014>

Ng, V., Koh, D., & Chia, S. (2003). Examination stress, salivary cortisol, and academic

performance. *Psychological Reports*, *93*, 1133–1134.

<https://doi.org/10.2466/pr0.2003.93.3f.1133>

Northover, C., Thapar, A., Langley, K., Fairchild, G., & Goozen, S. H. M. Van. (2016).

Cortisol levels at baseline and under stress in adolescent males with attention-deficit hyperactivity disorder, with or without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Research*, *242*, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.052>

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.052>

Pervanidou, P., Makris, G., Chrousos, G., & Agorastos, A. (2020). Early Life Stress and

Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Brain Sciences*, *10*(169), 1–16.

<https://doi.org/10.3390/brainsci10030169>

Pesonen, A., Kajantie, E., Jones, A., Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., ... Räikkönen, K.

(2011). Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children are associated

This article is protected by copyright. All rights reserved.

with cortisol responses to psychosocial stress but not with daily cortisol levels. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1471–1476.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.002>

Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 916–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)

Robe, A., Dobrean, A., Cristea, I. A., Păsărelu, C., & Predescu, E. (2019). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and task-related heart rate variability: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 99, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.022>

Roussos, A., Karantanos, G., Richardson, C., Hartman, C., Karajiannis, D., Kyprianos, S., ... Zoubou, V. (1999). Achenbach's Child Behavior Checklist and Teachers' Report Form in a normative sample of Greek children 6-12 years old. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8, 165–172. <https://doi.org/10.1007/s007870050125>

Sabban, E. L., & Serova, L. I. (2007). Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems. *Stress*, 10(2), 137–143. <https://doi.org/10.1080/10253890701404078>

Schumacher, S., Kirschbaum, C., Fydreich, T., & Strohle, A. (2013). Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders?—A review of preliminary findings and the interactions with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 729–743. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.003>

Simon, D. M., & Corbett, B. A. (2013). Examining associations between anxiety and cortisol in high functioning male children with autism. *Journal of Neurodevelopmental*

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Disorders, 5(32). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-32>

Sondejker, F. E. P. L., Ferdinand, R. F., Oldehinkel, A. J., Veenstra, R., Tiemeier, H., Ormel, J., & Verhulst, F. C. (2007). Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.04.002>

Spratt, E. G., Nicholas, J. S., Brady, K. T., Carpenter, L. A., Hatcher, C. R., Meekins, K. A., ... Charles, J. M. (2012). Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism. *J Autism Dev Disord*, 42(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1214-0>

Stadler, C., Kroeger, A., Weyers, P., Grasmann, D., Horschinek, M., Freitag, C., & Clement, H. (2011). Cortisol reactivity in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and disruptive behavior problems: The impact of callous unemotional traits. *Psychiatry Research*, 187(1–2), 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.05.004>

Taylor, J. L., & Corbett, B. A. (2014). A Review of Rhythm and Responsiveness of Cortisol in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 207–228. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.015.A>

Toichi, M., & Kamio, Y. (2003). Paradoxical Autonomic Response to Mental Tasks in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4).

van Stegeren, A. H., Wolf, O. T., & Kindt, M. (2008). Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks : Impact of sex. *International Journal of Psychophysiology*, 69, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.02.008>

White, S. W., Oswald, D., Ollendick, T., & Scahill, L. (2010). Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev*, 29(3), 216–229. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.01.003>

Wolf, J. M., Nicholls, E., & Chen, E. (2008). Chronic stress , salivary cortisol , and a -

This article is protected by copyright. All rights reserved.

amylase in children with asthma and healthy children. *Biological Psychology*, 78, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.12.004>

Zinke, K., Fries, E., Kliegel, M., Kirschbaum, C., & Dettenborn, L. (2010). Children with high-functioning autism show a normal cortisol awakening response (CAR). *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1578–1582. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.009>

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 1. Descriptive characteristics and baseline measurements of the study population by group.

	TD N=24	ASD N=56	ADHD N=34	SLD N=43	Total N=157
Sex					
Males, n (%)	16 (66.7)	49 (87.5)	22 (64.7)	25 (58.1)	112 (71.3)
Females, n (%)	8 (33.3)	7 (12.5)	12 (35.3)	18 (41.9)	45 (28.7)
		p=0.057	p=1.00	p=0.604	
Age (years)	9.74 (1.98)	8.40 (1.60)	8.79 (1.43)	9.55 (1.64)	9.01 (1.72)
		p=0.007*	p=0.079	p=0.805	
General IQ	114.91 (13.26)	107.14 (16.95)	102.19 (10.11)	104.85 (14.01)	106.84 (14.85)
		p=0.048*	p<0.0001*	p=0.048*	
Verbal IQ	110.09 (15.53)	98.53 (17.78)	98.60 (15.34)	98.83 (17.78)	100.54 (17.36)
		p=0.013*	p=0.020*	p=0.012*	
Cortisol (nmol/L)					
Awakening	7.27 (4.06)	9.55 (8.94)	6.19 (3.34)	6.19 (3.65)	7.68 (6.42)
		p=0.385	p=0.359	p=0.347	
30' post Awakening	9.34 (6.45)	12.03 (17.99)	8.47 (5.70)	9.88 (5.76)	10.35 (12.13)
		p=0.868	p=0.779	p=0.737	
20:00	2.25 (3.41)	1.72 (1.28)	2.17 (2.42)	1.97 (2.13)	1.96 (2.17)
		p=0.564	p=0.860	p=0.596	
CAR	2.08 (6.14)	2.48 (12.01)	2.27 (5.85)	3.70 (6.44)	2.68 (8.87)
		p=0.356	p=0.757	p=0.227	
SLOPE	-6.95 (8.17)	-10.51 (18.27)	-6.27 (6.96)	-7.90 (6.69)	-8.44 (13.70)
		p=0.724	p=0.814	p=0.677	
AUC ₀	4368.29 (2483.55)	5353.30 (6873.17)	4064.73 (2052.55)	4510.1 (2096.21)	4730.83 (4613.33)
		p=0.965	p=0.834	p=0.849	
AUC ₁	-1013.14 (2481.59)	-1865.67 (4189.21)	-575.07 (3002.72)	-128.38 (3072.06)	-1031.81 (3504.84)
		p=0.295	p=0.817	p=0.066	
Pre APT	2.96 (2.06)	2.75 (1.86)	2.95 (2.42)	3.90 (4.76)	3.13 (3.04)
		p=0.542	p=0.828	p=0.713	

This article is protected by copyright. All rights reserved.

post APT	2.25 (1.06)	2.20 (1.45) p=0.267	2.23 (1.11) p=0.853	3.07 (2.44) p=0.580	2.45 (1.70)
pre MCT	2.74 (2.01)	2.84 (2.65) p=0.799	3.29 (3.96) p=0.776	4.47 (10.81) p=0.758	3.36 (6.16)
post MCT	1.80 (0.71)	2.45 (3.19) p=0.423	2.22 (1.59) p=0.777	2.41 (2.24) p=0.526	2.28 (2.36)
α-amylase (U/L)					
Awakening	119855.91 (72936.06)	103507.88 (71356.70) p=0.353	122626.15 (83247.73) p=0.901	126663.82 (96038.77) p=0.775	115779.79 (80527.64)
10' post Awakening	137815.91 (79035.76)	101970.77 (70951.15) p=0.063	98568.89 (61400.25) p=0.062	113228.82 (85472.31) p=0.247	109968.18 (74878.48)
10:00	192089.05 (139257.75)	135874.71 (91744.53) p=0.088	111694.81 (77956.16) p=0.017*	136875.43 (95950.37) p=0.099	140073.73 (101104.92)
AUC _G	12377225.00 (75955055.88)	8797726.47 (51022579.13) p=0.054	81107307.69 (44140389.81) p=0.038*	94946483.82 (56857381.43) p=0.177	94114028.41 (57008996.35)
AUC _I	32726892.86 (54603490.82)	10773608.82 (41912870.14) p=0.132	-10862307.7 (60025095.65) p=0.031*	-51383.82 (70189829.31) p=0.086	7216301.14 (56940060.01)
pre APT	209362.92 (133728.53)	163666.00 (96241.65) p=0.286	160188.71 (106002.39) p=0.140	175076.50 (110043.58) p=0.437	173299.47 (108764.80)
post APT	205225.83 (115058.81)	194316.23 (159848.70) p=0.391	184027.42 (108883.12) p=0.342	196280.25 (148031.70) p=0.398	194461.08 (139233.74)
pre MCT	222134.17 (135881.46)	174868.68 (115154.05) p=0.124	189847.67 (111713.93) p=0.403	184835.25 (146504.83) p=0.166	188354.43 (126891.18)
post MCT	225497.50 (127328.01)	182612.35 (91279.94) p=0.152	197880.34 (116545.01) p=0.335	193707.69 (110258.10) p=0.270	195932.17 (1081879.13)

Note. Data are presented as mean (standard deviation) for continuous variables. Categorical outcomes are presented as absolute and relative frequencies, n (%). P values refer to comparisons between TD and clinical groups (Mann-Whitney U test for continuous outcomes and Fisher's exact test for categorical variables). TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning

This article is protected by copyright. All rights reserved.

disorder; CAR: Cortisol Awakening Response; AUC_G: Area Under the Curve with respect to ground; AUC_I: Area Under the Curve with respect to increase; APT: academic performance testing; MCT: moral cognition task.

* p value < 0.05

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table 2. Results (b, SE) from Regression Analysis models that evaluated determinants of α -amylase AUCg levels (n=157)

	Model 1		Model 2	
	b \pm SE, p	F- value (df1, df2), p	b \pm SE, p	F- value (df1, df2), p
Groups (Reference: TD group)				
- ASD	-35794523.5 \pm 14511280.02, 0.015*	2.641 (3,128), 0.052	-35566487.2 \pm 15938406.99, 0.027*	1.774 (4,122), 0.138
- ADHD	-42664942.3 \pm 16420516.65, 0.010*		-43865979.1 \pm 17360861.47, 0.013*	
- SLD	-28825766.2 \pm 15533397.24, 0.066		-28980372.2 \pm 16093949.70, 0.074	
Age (years)			-1179243.455 \pm 3121971.994, 0.706	

Note. TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning disorder;
SE: standard error; df: degrees of freedom.

* p value < 0.05

Table 3. Results (b, SE) from Regression Analysis models that evaluated determinants of α -amylase AUCi levels (n=157)

	Model 1		Model 2	
	b \pm SE, p	F-value (df1, df2), p	b \pm SE, p	F-value (df1, df2), p
Groups (Reference: TD group)	-21953284.0 \pm 14496427.44, 0.132	2.624 (3,128), 0.053	-20603109.3 \pm 15397554.43, 0.183	1.309 (4,122), 0.270
- ASD	-43589200.5 \pm 16403709.92, 0.009*		-35156799.8 \pm 16771739.46, 0.038*	
- ADHD	-32778276.7 \pm 15517498.50, 0.037*		-28518622.9 \pm 15547818.96, 0.069	
- SLD			-1724222.794 \pm 3016031.259, 0.569	
Age (years)				

Note. TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning disorder; SE: standard error; df: degrees of freedom.

* p value < 0.05

Table 4. Results (b, SE) from Regression Analysis models that evaluated determinants of evening α -amylase levels (n=157).

	Model 1		Model 2	
	b \pm SE, p	F- value (df1, df2), p	b \pm SE, p	F- value (df1, df2), p
Groups (Reference: TD group)				
- ASD	-56214.34 \pm 25725.25, 0.031*	2.703	-44819.29 \pm 28193.98, 0.114	1.917
- ADHD	-80394.23 \pm 28868.04, 0.006*	(3,130), 0.048	-74534.90 \pm 30529.69, 0.016*	(4,124), 0.112
- SLD	-55213.62 \pm 27386.62, 0.046*		-52066.51 \pm 28344.55, 0.069	
Age (years)			4262.75 \pm 3490.87, 0.439	

Note. TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning disorder; SE: standard error; df: degrees of freedom.

* p value < 0.05

Table 5. Cortisol and alpha-amylase percentage changes in response to academic performance and moral cognition tasks

	Group	Change after the APT		Change after the MCT	
		Mean (SD)	p-value [‡]	Mean (SD)	p-value [‡]
Cortisol (nmol/L)	TD	-4.76 (48.68)	0.165	-15.93 (36.45)	0.019*
	ASD	-5.77 (48.18)	0.012*	4.24 (59.21)	0.336
	p-value [†]	0.987		0.144	
	ADHD	-6.88 (45.49)	0.025*	4.61 (102.77)	0.069
	p-value [†]	0.905		0.623	
alpha-amylase (U/L)	SLD	16.72 (87.07)	0.435	2.32 (78.34)	0.054
	p-value [†]	0.486		0.682	
	TD	9.61 (60.44)	0.361	45.06 (145.56)	0.954
	ASD	169.92 (1069.27)	0.007*	56.14 (273.77)	0.420
	p-value [†]	0.024*		0.874	
alpha-amylase (U/L)	ADHD	33.33 (57.89)	0.016*	7.74 (36.63)	0.524
	p-value [†]	0.013*		0.872	
	SLD	15.15 (52.01)	0.313	56.68 (188.28)	0.132
	p-value [†]	0.142		0.373	

Note. P values refer to comparisons between TD and clinical groups (for continuous outcomes and Fisher's exact test for categorical variables). TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning disorder; APT: academic performance testing; MCT: moral cognition task; SD: standard deviation

[†]p-value for between TD and clinical groups analysis (Mann-Whitney U test)

[‡]p-value for within the groups analysis

* p value < 0.05

Table 6. Cortisol and α -amylase percentage changes in response to academic performance and moral cognition tasks taking into account time*group interaction

	Group	APT			MCT		
		Mean (SD)	F-value [†] (df1-df2)	p-value	Mean (SD)	F-value [†] (df1-df2)	p-value
Cortisol (nmol/L)	TD	-4.76 (48.68)			-15.93 (36.45)		
	ASD	-5.77 (48.18)	0.073	0.974	4.24 (59.21)	0.455	0.714
	ADHD	-6.88 (45.49)	(1,144)		4.61 (102.77)	(1,139)	
	SLD	16.72 (87.07)			2.32 (78.34)		
α -amylase (U/L)	TD	9.61 (60.44)			45.06 (145.56)		
	ASD	169.92 (1069.27)	0.843	0.472	56.14 (273.77)	0.031	0.993
	ADHD	33.33 (57.89)	(1,144)		7.74 (36.63)	(1,139)	
	SLD	15.15 (52.01)			56.68 (188.28)		

Note. TD: typically developing children; ASD: autism spectrum disorder; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SLD: specific learning disorder; APT: academic performance testing; MCT: moral cognition task; SD: standard deviation; df: degrees of freedom.

[†]F-value is the statistic from the repeated measures of analysis of variance

* p value < 0.05

List of figure captions:

Figure 1. Cortisol baseline measurements

Figure 2. Alpha-amylase baseline measurements

Figure 3. Cortisol measurements pre- and post- academic performance testing

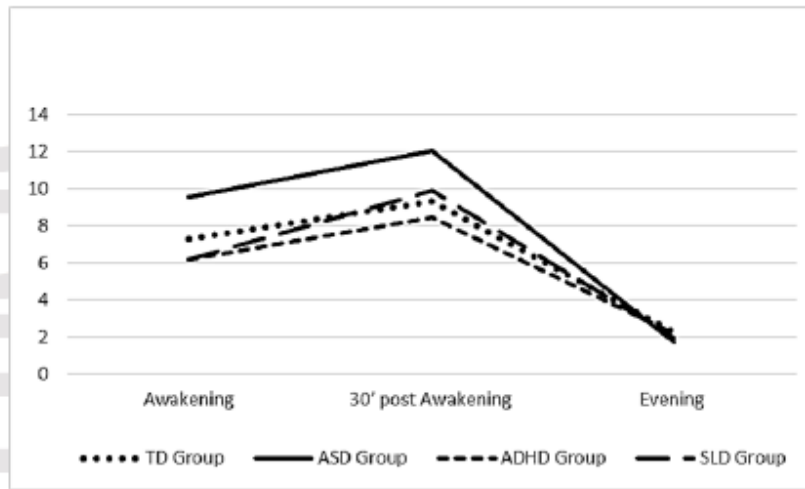
Figure 4. Alpha-amylase measurements pre- and post- academic performance testing

Figure 5. Cortisol measurements pre- and post- moral cognition task

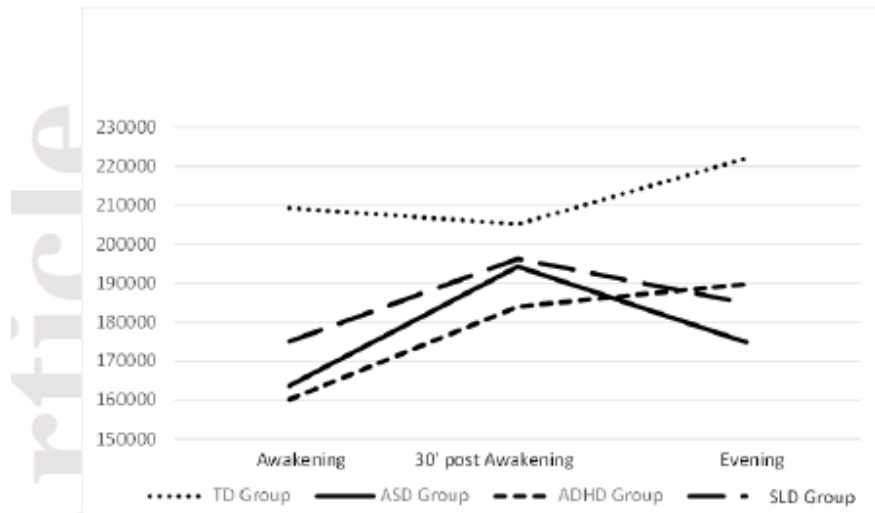
Figure 6. Alpha-amylase measurements pre- and post- moral cognition task

Accepted Article

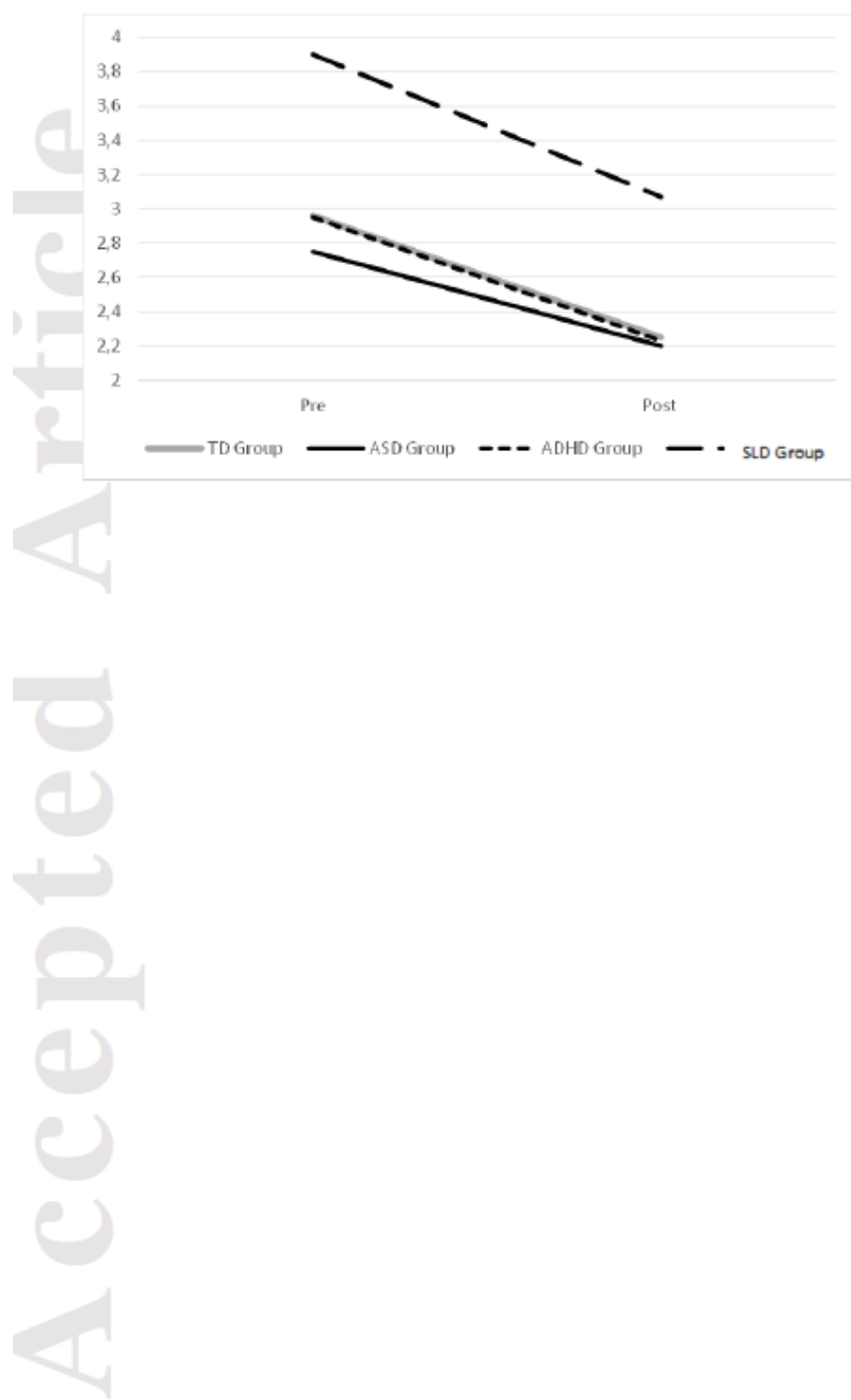
This article is protected by copyright. All rights reserved.



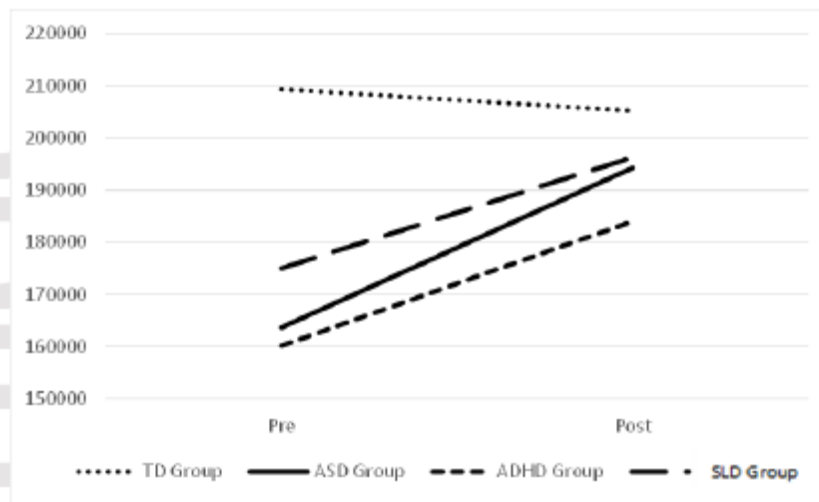
This article is protected by copyright. All rights reserved.



This article is protected by copyright. All rights reserved.

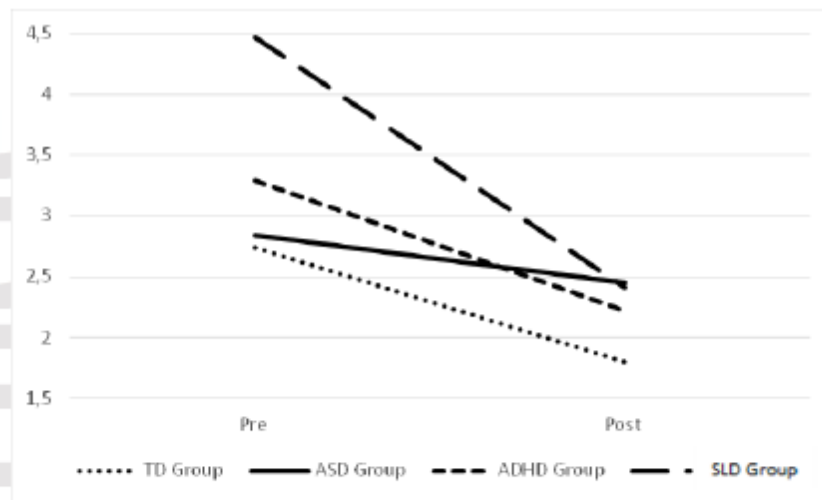


This article is protected by copyright. All rights reserved.

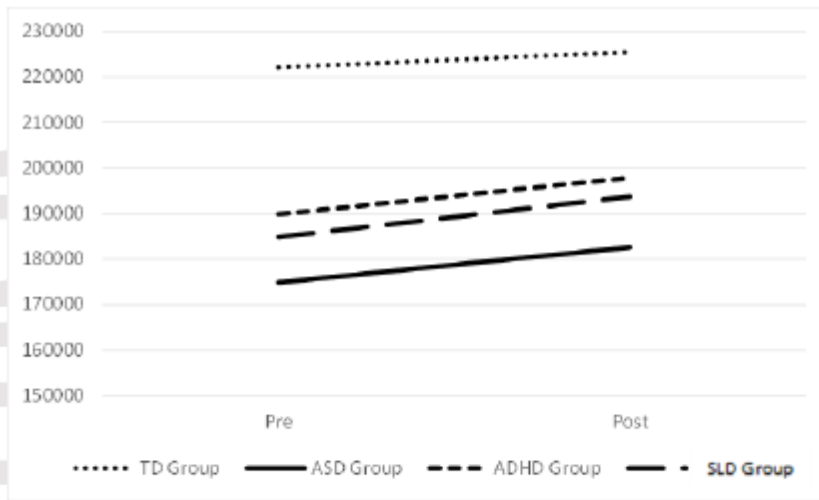


This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Article



This article is protected by copyright. All rights reserved.



Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Serum concentrations and detection rates of selected organochlorine pesticides in a sample of Greek school-aged children with neurodevelopmental disorders

Gerasimos Makris¹ · George P. Chrousos¹ · Sophia Anesiadou¹ · Shaun Sabico² · Sherif H. Abd-Alrahman^{2,3} · Nasser M. Al-Daghri² · Giorgos Chouliaras¹ · Panagiota Pervanidou¹

Received: 27 December 2018 / Accepted: 3 June 2019 / Published online: 17 June 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Prospective studies indicate that the exposure to organochlorine pesticides (OCPs) during fetal life, infancy, and early childhood may be associated with features of neurodevelopmental disorders in children. However, few studies have investigated the concentrations of serum OCPs in children with categorically diagnosed neurodevelopmental disorders. The aim of this study was to assess the concentrations and detection rates of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) metabolites, hexachlorocyclohexane (HCH) isomers, cyclodienes, and methoxychlor in serum samples of children with autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and specific learning disorder (SLD), all of normal intelligence, compared to typically developing controls (TD). In total, 114 schoolchildren, aged 6–13 years old, were assessed and distributed into four groups: ASD ($n = 39$), ADHD ($n = 21$), SLD ($n = 32$), and TD ($n = 18$). Each clinical group was compared to the TD group. Concentrations of serum OCPs were determined by gas chromatography and are presented as ng/g lipid. Concentrations of β -HCH, the sum of HCH isomers, and *o,p'*-DDD were significantly higher in ASD children: ASD vs. TD (mean \pm SD): 10.5 ± 7.7 vs. 6.1 ± 4.0 , ($p = 0.049$); 12.0 ± 10.3 vs. 6.6 ± 4.0 , ($p = 0.025$); 7.4 ± 6.5 vs. 2.8 ± 2.3 , ($p = 0.0019$), respectively. The detection rates of *p,p'*-DDT, at least one substance from DDTs detected, and the cyclodiene heptachlor epoxide, were significantly lower in the ASD group: ASD vs. TD: 12.8% vs. 38.9%, ($p = 0.037$); 69.2% vs. 94.4%, ($p = 0.044$); 10.3% vs. 38.9%, ($p = 0.026$), respectively. No significant differences between the ADHD or SLD groups and the TD group were observed. We demonstrated higher serum concentrations and lower detection rates of selected OCPs in ASD than TD children. Our results add to potential neurodevelopmental concerns surrounding OCPs and provide evidence of specificity in the relations between HCHs and ASD.

Keywords Persistent organic pollutants · Organochlorine pesticides · Neurodevelopmental disorders · Autism spectrum disorder · Attention deficit hyperactivity disorder · Specific learning disorder

Responsible editor: Hongwen Sun

✉ Gerasimos Makris
makrisgi@med.uoa.gr

¹ First Department of Pediatrics, School of Medicine, Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Thivon & Levadias, 11527, Goudi, Athens, Greece

² Biochemistry Department, Chair for Biomarkers of Chronic Diseases, College of Science, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

³ Pesticides Residues and Environmental Pollution Department, Central Agricultural Pesticide Laboratory, Agricultural Research Centre, Giza, Egypt

Abbreviations

POPs	Persistent organic pollutants
OCPs	Organochlorine pesticides
HCH	Hexachlorocyclohexane
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
DDE	Dichlorodiphenylchloroethylene
DDD	Dichlorodiphenyltrichloroethane
ASD	Autism spectrum disorder
ADHD	Attention-deficit hyperactivity disorder
SLD	Specific learning disorder
TD	Typically developing controls

Introduction

Organochlorine pesticides (OCPs) are widespread persistent organic pollutants (POPs) (Ashraf 2017). These compounds are semi-volatile and highly-resistant to environmental degradation (Ashraf 2017). Also, due to their lipophilic nature, they accumulate in human and animal tissue, exerting biological amplification effects (Saeedi Saravi and Dehpour 2016). Although, OCPs have been banned from use and production in most Western countries, they are still detected in the environment and in human tissues, mainly due to their chronic persistence (Freire et al. 2014). OCPs can enter into the body via dermal, respiratory, oral, and ocular routes (Falk et al. 2015). Humans are exposed mainly through food chains, and especially through the consumption of contaminated fish and animal fat, which leads to the accumulation of OCPs in adipose tissue (Saeedi Saravi and Dehpour 2016). They exert their adverse effects through several potential routes, including energy metabolism changes, persistent opening of the sodium channels, interaction with gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors, epigenetic alterations by changes in DNA methylation, and endocrine disruption effects in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (Howdeshell 2002; Kamami-Mohajeri and Abdollahi 2011; Yu et al. 2018).

Several studies have demonstrated that OCPs cross the placenta, and because of their lipophilicity, they also are excreted in breast milk, leading to in utero and early infancy exposure of the offspring (Dewan et al. 2013; Falk et al. 2015; Ribas-Fito et al. 2003; Shen et al. 2007). There is evidence that serum OCPs levels are most strongly determined by breast feeding even in school-aged children (Karmaus et al. 2001). Moreover, vulnerable periods during the development of the nervous system, when critical developmental processes take place, are more sensitive to environmental insults (Rice and Barone 2000). Thus, OCPs may have an impact on neurodevelopmental outcomes, given that marked synaptogenesis and myelination take place during fetal life and early infancy (Berghuis et al. 2015). The potential impairment depends on the type of pesticide, and the level, duration, and developmental period of the exposure (Saeedi Saravi and Dehpour 2016). To date, epidemiological studies have extensively focused on early life exposure to OCPs in association with a range of general developmental or cognitive outcome measures (Jurewicz et al. 2013). There is abundant evidence for positive association between the concentrations of OCPs in maternal serum, placenta barrier, or breast milk and neurodevelopmental disorders in the offspring, including impaired psychomotor and cognitive development, memory loss, impaired perceptual performance skills, autism spectrum disorders (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and intellectual disability (Cheslack-Postava et al. 2013; Lyall et al. 2017; Sagiv et al. 2010) (For a comprehensive review see Saeedi Saravi and Dehpour (2016)).

The vast majority of research studies investigating the potential role of OCPs in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders have been of prospective design. Moreover, previous studies have primarily assessed the association of early-life exposures to OCPs with later scores in developmental abilities, mainly through continuous cognitive and behavioral measures, rather than by investigating the risk of developing clinically definite neurodevelopmental disorders (Korrick and Bellinger 2007). In addition, to date, the studies concerning the exposure of the Greek population to OCPs comprise mainly studies in adult serum samples (Kalantzi et al. 2011; Koureas et al. 2016; Vafeiadi et al. 2017), hair samples (Tsatsakis et al. 2008a, b), or breast milk (Schinas et al. 2000), and prospective studies that assessed the prenatal exposure of children by determining OCPs levels in maternal serum (Casas et al. 2015; Kyriklaki et al. 2016; Vafeiadi et al. 2014). Also, there is only one cross-sectional study in Greek children aged between 3 and 7 years diagnosed with hypospadias that evaluated the level of hexachlorocyclohexane (HCH) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) isomers exposure in hair samples (Michalakis et al. 2014).

In view of the above, the aim of the current cross-sectional study was to assess for the first time the concentrations of DDT and its metabolites, HCH and its isomers, cyclodienes, and methoxychlor in serum samples of Greek school-aged children of normal intelligence diagnosed with ASD, ADHD, and specific learning disorder (SLD) compared to typically developing controls (TD). We hypothesized that children with neurodevelopmental disorders would have higher serum concentrations of several OCPs. Moreover, this study represents an attempt to investigate the possible specific and discrete relation of OCPs concentrations to the presence of different neurodevelopmental disorders.

Materials and methods

Study design and population

The study was a cross-sectional survey conducted between November 2015 and June 2017. A total of 114 schoolchildren of both sexes (80 males and 34 females), aged between 6 and 13 years old, took part in the study. The participants of the clinical groups derived from the referrals of the Unit of Developmental and Behavioral Pediatrics of the First Department of Pediatrics of the School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece. The children of typical development were recruited from the community after a public call, through printed and electronic newspapers. In order to be included in the study, the participants had to be Greek and reside in the city of Athens since the time of their birth. Another criterion was that the mother of each child participating in the study had to reside in Athens

longer than 5 years prior to the conception. All children participated in the study with their parents' written informed consent. All procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by both the Scientific and the Ethics Committee of the "Aghia Sophia" Children's Hospital.

Assessments

Clinical diagnoses and exclusion criteria

A full clinical examination was performed in all children, including the group of typically developing children, and a clinical interview with their caregivers was conducted by a board certified Developmental and Behavioral pediatrician. The educational assessment was conducted by a Special Education teacher. Also, the children's intelligence quotient (IQ) was assessed using the Wechsler Intelligence Scale for children- Third edition (WISC-III) (Wechsler 1991). By inclusion criteria, only children with performances within the normal range entered the study. The clinical diagnoses were established by a Developmental-Behavioral pediatrician with extensive clinical and research experience and according to standard criteria based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th edition (American Psychiatric Association 2013). All children with a clinical diagnosis of a neurodevelopmental disorder had a multidisciplinary diagnostic assessment and several follow-up visits. For children diagnosed before 2013 according to DSM-IV/TR criteria, only those fulfilling also the DSM-5 criteria were included in the study. The co-occurrence of ASD and ADHD was taken into account as an exclusion criterion for the clinical groups. The group of children with SLD included children with impairments in reading and/or in written expression and/or in mathematics. All learning skill impairments were of moderate severity at the time of the assessment. The co-occurrence of ASD or ADHD and moderate/severe learning disorders was an exclusion criterion; however, children with ADHD or ASD and comorbid mild learning difficulties were included in the former two groups.

Individuals were excluded from the study if they had an IQ lower than 70; genetic syndromes or chromosomal abnormalities; comorbid autoimmune, endocrine, metabolic, or other chronic disorders/conditions; comorbid neurological or other psychiatric diseases. Individuals who received any kind of medication were also excluded from the study. Furthermore, extreme prematurity (<30 weeks) was an additional exclusion criterion during the sampling procedure. Finally, overweight and obese subjects (body mass index (BMI) above the 85th percentile for age and gender) were excluded from the study. Children were distributed into four groups: ASD children, children with ADHD, children with moderate SLDs, and TD controls.

Other measurements

Information on pregnancy and birth outcomes was recorded from the clinical records. The available variables were comprised of (i) birth weight, (ii) gestational age (i.e., length of gestation, namely the interval between the last menstrual period and the date of delivery of the baby), (iii) prematurity (i.e., gestational age < 37 weeks), (iv) maternal age at birth, and (v) mother smoking during pregnancy. The descriptive characteristics of the study population are presented in Table 1.

Serum samples collection

Blood sampling was performed between 8:00 and 10:00 am after an overnight fast (≥ 8 h). Venous blood samples were drawn by the venipuncture technique into vacutainer tubes without anticoagulants and were allowed to clot for 30 min. The samples were centrifuged at 3500 rpm for 15 min and aliquots of serum were stored at -80 °C until shipped on dry ice to the King Saud University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia for analysis.

Analysis of OCPs

All sample analyses were performed at the Laboratory of Prince Mutaib Chair for Biomarkers of Osteoporosis, Biochemistry Department, College of Science, King Saud University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. Laboratory personnel were blinded to case or control status. Eighteen OCPs were measured in the children's serum samples comprised of hexachlorocyclohexane isomer residues (HCHs) [i.e., alpha-HCH (α -HCH), beta-HCH (β -HCH), gamma-HCH (γ -HCH) or Lindane, and delta-HCH (δ -HCH)]; p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane (p,p'-DDT) and DDT metabolites [namely dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) (p,p'-DDE, and o,p'-DDE) and dichlorodiphenyldichloroethane (DDD) (p,p'-DDD and o,p'-DDD)]; cyclodienes (i.e., heptachlor and heptachlor epoxide, aldrin and dieldrin, endosulfan and endosulfan sulfate, endrin and endrin aldehyde); and methoxychlor. Moreover, we expressed the total HCH burden (Σ HCHs) as the sum of the four HCH isomers, the total DDT burden (Σ DDTs) as the sum of all measured DDT derivatives, and the total cyclodienes burden (Σ Cyclodienes) as the sum of the eight cyclodienes measured.

Individual pesticide standards (purity > 98%) and EPA 8080 Pesticides mix certified reference standard (1000 μ g/mL) for quality control (QC) were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), and Dr. Ehrenstorfer (Augsburg, Germany). Formic acid (LC-MS grade) and sodium chloride (NaCl, 99.0%) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Methanol, dichloromethane, and hexane (HPLC grade) were purchased from Fisher

Table 1 Descriptive characteristics of the study population by group

	TD ^a	ASD ^b	ADHD ^c	SLD ^d
Age (years)	10.0 ± 2.1, 10.6 (8.7–11.2)	8.6 ± 1.7, 8.3 (7.3–9.8)	9.0 ± 1.3, 9.2 (8.1–9.9)	9.3 ± 1.8, 8.8 (8.0–10.8)
Sex, males, n (%)	13 (72.2%)	33 (84.6%) <i>p</i> = 0.024	15 (71.4%) <i>p</i> = 0.11	19 (59.4%) <i>p</i> = 0.34
Birth weight (g)	3301 ± 648, 225 (2925–3635)	3176 ± 408, 3200 (2900–3470) <i>p</i> = 0.30	3021 ± 496, 3125 (2700–3230) <i>p</i> = 0.99	2936 ± 522, 3000 (2620–3260) <i>p</i> = 0.54
Total cholesterol (g/l)	1.7 ± 0.2, 1.7 (1.6–1.8)	1.9 ± 0.3, 1.9 (1.6–2.1) <i>p</i> = 0.017	2.0 ± 0.4, 2.1 (1.7–2.2) <i>p</i> = 0.015	1.9 ± 0.3, 1.8 (1.7–2.1) <i>p</i> = 0.032
Triglycerides (g/l)	0.69 ± 0.30, 0.60 (0.50–0.90)	0.79 ± 0.47, 0.60 (0.50–1.10) <i>p</i> = 0.80	0.70 ± 0.27, 0.70 (0.50–0.90) <i>p</i> = 0.82	0.71 ± 0.34, 0.65 (0.50–0.85) <i>p</i> = 0.95
Total serum lipids (g/l)	4.1 ± 0.4, 4.1 (3.7–4.4)	4.5 ± 0.8, 4.3 (3.8–4.8) <i>p</i> = 0.074	4.4 ± 0.6, 4.5 (4.1–4.8) <i>p</i> = 0.042	4.3 ± 0.6, 4.2 (3.9–4.8) <i>p</i> = 0.34
General IQ	114.9 ± 14.9, 118.0 (111.0–122.0)	104.5 ± 17.0, 103.0 (94.0–118.0) <i>p</i> = 0.021	101.8 ± 12.9, 102.5 (94.0–106.0) <i>p</i> = 0.0045	105.9 ± 13.5, 106.0 (95.0–119.0) <i>p</i> = 0.038
Verbal IQ	109.9 ± 16.2, 113.0 (100.0–119.0)	94.6 ± 17.4, 95.0 (83.0–105.0) <i>p</i> = 0.0039	96.9 ± 16.3, 95.0 (83.0–111.0) <i>p</i> = 0.026	100.7 ± 15.6, 103.0 (91.0–112.0) <i>p</i> = 0.06
Maternal age at birth (years)	33.2 ± 5.0, 32.0 (30.0–36.0)	33.4 ± 5.0, 33.5 (29.5–37.5) <i>p</i> = 0.90	31.3 ± 5.4, 29.5 (28.0–36.0) <i>p</i> = 0.20	31.9 ± 3.2, 32.0 (30.0–35.0) <i>p</i> = 0.42
Gestational age (weeks)	37.4 ± 1.1, 37.0 (37.0–38.0)	38.4 ± 1.3, 38.0 (38.0–40.0) <i>p</i> = 0.076	38.3 ± 2.1, 39.0 (36.0–40.0) <i>p</i> = 0.38	35.9 ± 3.5, 38.0 (32.0–38.0) <i>p</i> = 0.86
Prematurity, Yes, n (%)	1 (5.9%)	1 (2.6%) <i>p</i> = 0.51	6 (28.6%) <i>p</i> = 0.10	5 (15.6%) <i>p</i> = 0.65
Smoking during pregnancy, Yes, (n, %)	1 (7.1%)	9 (29.0%) <i>p</i> = 0.13	2 (9.5%) <i>p</i> = 0.99	4 (12.9%) <i>p</i> = 0.99

Data are presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range) for continuous variables. Categorical outcomes are presented as absolute and relative frequencies, n (%). *P* values refer to comparisons between TD and clinical groups (Mann–Whitney *U* test for continuous outcomes and Fisher's exact test for categorical variables). Statistically significant associations are shown in italic

^a TD: typical development

^b ASD: autism spectrum disorder

^c ADHD: attention deficit hyperactivity disorder

^d SLD: specific learning disorder

Scientific (Seoul, South Korea). Further, 96-well plate vacuum manifolds were purchased from Waters (Waters, Milford Massachusetts, USA). Deionized water was prepared by a Milli-Q water purification system (Millipore, USA).

Serum OCPs were determined by gas chromatography–mass spectrometry (GC/MS) as described previously (Al-Othman et al. 2014, 2015). More specifically, the determination of serum

OCPs were performed with an Agilent 7890 gas chromatograph with auto-sampler, connected to a mass spectrometer Agilent Ion Trap series 240. The gas chromatograph was equipped with a split-splitless injector and a DB-5MS capillary column (30 m, 0.25-mm internal diameter, 0.25-µm film). The injected volume was 2 µl. Two ions were monitored for each OCP standard. Children serum samples, 200 µl each, were put into 2 ml vials.

Then 500 μl of Na_2SO_4 5% water solution were added to serum. Vials, sealed with screw caps and Teflon-faced silicone septa, were placed in an ultrasonic bath for 20 min. Meanwhile, 96-well plate was placed on the vacuum manifold and C18 disks were conditioned successively with $2 \times 300 \mu\text{l}$ of dichloromethane, 300 μl of methanol, and $2 \times 300 \mu\text{l}$ of water. Once disks were conditioned, vial contents were loaded onto wells, and gentle suction was applied by means of vacuum. After sample elution, wells were rinsed with $2 \times 500 \mu\text{l}$ of water. Then, disks were dried with N_2 at 200 kPa and by centrifugation (15 min, $1500 \times g$). Ninety-six-glass tube recollection rack was put in the vacuum manifold and each one of disks was eluted with $2 \times 300 \mu\text{l}$ of hexane and 300 μl of dichloromethane/hexane (1:1), collecting the 900 μl into the same glass tube. After adding 100 μl of cyclohexane, the eluate was concentrated in the SpeedVac to 50 μl at 35 $^\circ\text{C}$ and transferred to a vial for GC analysis.

Standard calibration curve presented excellent linearity, with good separation and repeatability. The limit of detection (LOD) was defined as the higher of either the method blank LOD (three times standard deviation of method blanks after subtracting the average blank) or the instrument LOD (signal > 3 times the signal to noise ratio) and the limit of quantification (LOQ) (signal > 10 times the signal to noise ratio). LOD was 0.8 ng/ml for α -HCH and β -HCH, 1.0 ng/ml for γ -HCH, and 1.2 ng/ml for δ -HCH; 0.6 ng/ml for *p,p'*-DDT and *p,p'*-DDE, 0.5 ng/ml for *o,p'*-DDE, and 0.9 ng/ml for *p,p'*-DDD and *o,p'*-DDD; 0.5 ng/ml for heptachlor and heptachlor epoxide, 0.6 ng/ml for aldrin, 0.8 ng/ml for dieldrin, 1.6 ng/ml for endosulfan, 1.5 ng/ml for endosulfan sulfate, 1.2 ng/ml for endrin and endrin aldehyde; and finally 2.5 ng/ml for methoxychlor. The calibration curve and recovery validation study were all repeated three times ($n = 3$). Recovery and precision were estimated by using spiked blank matrix samples analyzed in duplicate at five levels spread equally over the analytical range. The recoveries were calculated from the analytical signal as the ratio between found and expected, expressed in percent. The rate of recovery for all 18 OCPs ranged from 85 to 103%.

Lipid determination

Since the concentrations of OCPs depend on the amount of lipids in the sample, this study used lipid-adjusted OCP concentrations (O'Brien et al. 2017). In the collected blood samples, total cholesterol (CHOL) and triglycerides (TG) were determined using routine standardized laboratory techniques. Complete lipid profile (triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol) were determined using a biochemical analyzer (Konelab, Espoo, Finland). Total serum lipids (TL) were calculated using the formula $\text{TL} = 1.31 * (\text{CHOL} + \text{TG}) + 0.92$ (Rylander et al. 2006). OCP concentrations were individually corrected for TL by dividing the crude serum OCP concentration by TL and are expressed as

nanograms per gram of lipid (ng/g). Serum concentrations of CHOL, TG, and TL per group are presented in Table 1.

Statistical analyses

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR). Categorical data are displayed as absolute (n) and relative frequencies (%). Due to the skewed distributions of continuous parameters and the small number of observations in several groups, non-parametric procedures were applied. Comparisons of continuous parameters between two groups were performed by the Mann–Whitney U test. Associations between categorical variables were assessed by the Fisher's exact test. Correlations between continuous data were evaluated by Spearman's coefficient of correlation (Spearman's rho).

Initially, bivariate analyses were performed to assess difference of OCPs between TD and clinical groups, as well as correlations between OCPs and demographic, gestational, perinatal, and IQ variables. Subsequently, a stepwise backward multiple regression analysis (linear or logistic depending on the outcome variable) was performed for OCPs that differed significantly between TD and clinical groups, in order to establish a multivariate model and control for possible confounding. The stepwise, backward elimination procedure started from a full model, including all demographic, gestational, perinatal, and IQ variables, regardless of significance in the bivariate analysis. In the bivariate analyses, the significance level was set to 0.05. In the stepwise backward multiple regression analysis, the probability of retaining a factor in the model was set to 0.05. The results of the logistic regression are presented as β -coefficients or odds ratios (OR) along with 95% confidence intervals (ci) and p values. All analyses were performed using the Stata 11.0 MP statistical software (Stata Corp 2013).

Results

A total of 114 children (39 ASD, 21 ADHD, 32 SLD, and 18 TD) were included in the analysis. Children in the ASD group were significantly younger than TD children. Blood total cholesterol was higher in the clinical than the TD group, while total serum lipids were higher only in the ADHD group when compared to the TD group. General and verbal IQ were significantly lower in the clinical groups than those of the TD group. Nevertheless, all subjects were comparable as it regards sex, triglycerides, birth weight, gestational age, prematurity, maternal age at birth, and mother smoking during pregnancy. Descriptive statistics of demographic, gestational, perinatal, and IQ data are depicted in Table 1.

Associations of OCPs with demographic, gestational, perinatal, and IQ variables

With regard to relation of OCPs with demographic, gestational, perinatal, and IQ data, the following significant results occurred: α -HCH detection rate (i.e., the number/proportion of individuals with serum concentrations above the LOD) was significantly higher in females than males [females, n (%): 7 (23.3) vs. males, n (%): 6 (7.5), $p=0.041$]. Gestational age was positively related to o,p' -DDD serum concentrations (Spearman's $\rho=0.59$, $p=0.003$). Verbal IQ was inversely related to p,p' -DDT concentrations (Spearman's $\rho=-0.63$, $p=0.047$). Heptachlor epoxide concentrations were negatively related to general IQ (Spearman's $\rho=-0.96$, $p<0.001$) and verbal IQ (Spearman's $\rho=-0.78$, $p=0.036$). Mothers of children with at least one cyclodiene detected were significantly older at birth than mothers of children in whom no cyclodienes were detected [age in years, mean \pm standard deviation, median (interquartile range): 34.2 ± 4.7 , 35 (30–37) vs. 31.6 ± 4.4 , 31 (29–35), $p=0.005$]. Children with levels of p,p' -DDE above the LOD had higher birth weight than children without detected levels of p,p' -DDE [Birth weight in grams, mean \pm standard deviation, median (interquartile range): 3447 ± 687 , 3575 (2760–3875), vs. 3039 ± 455 , 3090 (2800–3300), $p=0.034$].

Comparisons of OCP concentrations between the clinical and the TD groups

Detailed results on the comparisons of OCP concentrations between each of the clinical groups and the TD group are presented in Table 2. Ten of the 18 OCPs analyzed were each detected and quantified in at least one sample: α -HCH, β -HCH and γ -HCH (lindane) from the HCHs group, all the DDT derivatives, and heptachlor epoxide and endosulfan from the cyclodiene group. Delta-HCH, the cyclodienes heptachlor, aldrin, dieldrin, endosulfan sulfate, endrin and endrin aldehyde, and finally methoxychlor were not detected above the LOD in any of the analyzed samples. In general, the detection rates of OCPs in the serum of all children followed the following order for each group: (i) TD: o,p' -DDD > β -HCH > p,p' -DDT = heptachlor epoxide > p,p' -DDE > p,p' -DDD = α -HCH > endosulfan, (ii) ASD: β -HCH > o,p' -DDD > α -HCH > p,p' -DDT = p,p' -DDE > heptachlor epoxide = endosulfan > γ -HCH > o,p' -DDE, (iii) ADHD: o,p' -DDD > β -HCH > p,p' -DDT = endosulfan > heptachlor epoxide > α -HCH > γ -HCH > p,p' -DDE = o,p' -DDE, and (iv) SLD: β -HCH > o,p' -DDD > p,p' -DDT > heptachlor epoxide = endosulfan > γ -HCH > p,p' -DDE > o,p' -DDE > α -HCH.

In relation to serum concentrations (SC), β -HCH, Σ HCHs, and o,p' -DDD were significantly higher in the ASD than the TD group. With regard to detection rates (DR), p,p' -DDT, at

least one substance from the DDTs group, and heptachlor epoxide were detected significantly more frequently in the TD than the ASD group (Table 3). The analysis regarding SC and DR for each OCP did not show significant differences between ADHD or SLD group and the group comprised of TD children.

Multivariate regression analyses

Detailed results of the final models of the multivariate analyses (stepwise backwards linear regression) for β -HCH SCs and Σ HCHs (i.e., the SC sum for HCHs) are presented in Tables 4 and 5, respectively. In summary, concerning β -HCH the ASD group had higher SC compared to the TD group adjusted for age and IQ variables, which were also significant in the final model (Table 4). In the case of Σ HCHs, children with ASD had higher total HCHs SC compared to TD children, adjusted for gender, IQ variables, and smoking during pregnancy, which were also significant in the final model (Table 5).

For o,p' -DDD SCs (linear regression) and p,p' -DDT DRs, at least one DDT detected and heptachlor epoxide DRs (logistic regression) no multivariate model could be established, since all independent variables were rejected during the stepwise backward regression analyses. Therefore, the results of the bivariate analyses, which have been presented in “Comparisons of OCP concentrations between the clinical and the TD groups” section, are discussed.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess concentrations and detection rates of OCPs in a clinical sample of school-aged children diagnosed with ASD, ADHD, and SLD in comparison to typically developing controls. A number of prospective studies have reported that prenatal exposure to background OCPs may be associated with neurodevelopmental and neurobehavioral defects in the offspring (Braun et al. 2014; Cheslack-Postava et al. 2013; Eskenazi et al. 2006; Jusko et al. 2012; Kyriklaki et al. 2016; Lyall et al. 2017; Polańska et al. 2013; Ribas-Fitó et al. 2006; Saeedi Saravi and Dehpour 2016). However, it has not yet been clarified to which extent the exposure to environmental toxicants, such as OCPs, is associated with the clinical spectrum of neurodevelopmental disorders, as categorical diagnoses, rather than scores of continuous measures of cognitive or behavioral functions among school-aged children.

As detailed below in the total sample, our study revealed inverse associations of p,p' -DDT and heptachlor epoxide serum concentrations with verbal IQ, and general and verbal IQ, respectively. Also, we reported higher serum concentrations

Table 2 Summary of serum concentrations (SCs) of OCPs in the four study groups

Compounds	TD ^a	ASD ^b	ADHD ^c	SLD ^d
HCHs				
α-HCH	2.9±0.1 3.0 (2.9–3.0)	7.6±6.2 6.5 (3.3–8.1) p=0.18	4.5±2.0 4.8 (3.0–6.0) p=0.35	na ^e p=0.22
β-HCH	6.1±4.0 4.8 (3.0–8.4)	10.5±7.7 8.7 (4.8–13.9) p=0.05	8.0±6.1 4.6 (3.3–13.4) p=0.76	9.5±7.1 8.6 (3.5–14.7) p=0.40
γ-HCH	<LOD ^f	5.7±4.9 5.7 (2.2–9.2) na	5.8±5.9 2.7 (2.1–12.6) na	6.2±2.4 6.3 (4.6–7.8) na
δ-HCH	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
ΣHCHs ^g	6.6±4.0 5.7 (3.0–8.4)	12.0±10.3 9.3 (4.8–13.9) p=0.025	8.8±7.1 5.0 (3.0–12.6) p=0.8	9.4±8.1 6.5 (3.5–13.9) p=0.42
DDTs				
p,p'-DDT	22.4±11.9 22.8 (10.5–33.3)	29.1±20.5 29.0 (13.9–39.8) p=0.57	30.1±16.7 35.3 (18.8–39.2) p=0.25	32.1±22.4 28.6 (13.0–52.4) p=0.31
p,p'-DDE	48.1±17.2 41.1 (33.4–67.7)	70.1±27.1 75.8 (48.9–83.7) p=0.18	na	61.6±21.7 59.4 (41.1–84.3) p=0.37
o,p'-DDE	<LOD	na	na	5.5±4.4 5.5 (2.4–8.6) na
p,p'-DDD	39.2±48.9 39.2 (4.6–73.8)	<LOD	<LOD	<LOD
o,p'-DDD	2.8±2.3 2.3 (1.7–3.0)	7.4±6.5 4.6 (3.1–10.7) p=0.0019	5.1±3.6 4.0 (2.0–7.9) p=0.12	4.5±3.9 2.8 (2.0–5.0) p=0.19
ΣDDTs ^h	24.6±23.4 13.5 (3.2–40.0)	24.0±28.4 10.8 (4.1–37.4) p=0.9	18.7±24.4 8.8 (2.7–27.7) p=0.26	20.0±24.3 7.2 (2.8–36.1) p=0.42
Cyhalothrin	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Heptachlor	25.0±22.5 28.0 (2.9–44.2)	28.4±21.8 20.3 (15.2–41.6) p=0.70	40.7±25.3 42.3 (31.4–59.3) p=0.22	35.8±22.2 44.1 (16.5–54.7) p=0.37
Heptachlor epoxide	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Altrin	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Dieldrin	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Endosulfan	na	15.5±4.7 16.2 (11.6–19.3) p=0.15	17.4±9.3 17.2 (13.8–24.5) p=0.61	14.9±4.8 15.8 (11.5–18.6) p=0.14
Endosulfan sulfate	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Endrin	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Endrin-aldichide	24.6±20.8	21.9±16.1	30.8±20.1	25.4±18.7
ΣCyclodienes ⁱ	24.8 (4.0–39.8)	18.4 (13.0–21.3) p=0.83	26.9 (16.7–42.3) p=0.47	17.6 (11.5–44.1) p=0.92

Table 2 (continued)

Compounds	TD ^a	ASD ^b	ADHD ^c	SLD ^d
Methoxychlor	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
ΣOCPs ^e	38.2 (4.3-15)	30.6 ± 29.4	36.6 ± 39.4	32.2 ± 32.6
	25.5 (10.5–66.8)	19.9 (8.9–41.2)	23.8 (7.1–39.8)	21.4 (7.0–40.5)
		<i>p</i> = 0.43	<i>p</i> = 0.68	<i>p</i> = 0.35

SC: total lipids-adjusted serum concentrations in nanograms per gram lipid, presented as mean ± standard deviation, median (interquartile range). Comparisons for SCs and respective *p* values were performed between the clinical groups and the typical development group (Mann–Whitney *U* test). Statistically significant associations are shown in italic

^a TD: Typical development

^b ASD: Autism spectrum disorder

^c ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

^d SLD: Specific learning disorder

^e na: Non-applicable

^f LOD: Limit of detection

^g ΣHCHs, ΣDDTs, ΣCyclodienes, and ΣOCPs describe regarding SC the concentration sum for each group of chemicals

(β-HCH, ΣHCH) and lower detection rates (p,p'-DDT, ΣDDT, heptachlor epoxide) of several OCPs in ASD than in TD children. No differences were observed between the ADHD or SLD groups and TD children. Below we discuss our results per group of toxicants and briefly refer several proposed mechanisms underlying their adverse effects on neurodevelopment. It should be noted that we might have made inaccurate conclusions if we were trying to briefly compare the absolute levels of detected OCPs with the levels obtained in other studies of the same age group since the literature is characterized by large inconsistencies concerning the methodology used for the determination of OCPs. These inconsistencies comprise differences in (i) the exposure levels of the population (for example studies in populations with relatively high exposure vs. studies in areas with background exposure, or studies in different countries and continents), (ii) the sample material used for the assessment (for example serum, plasma or hair), (iii) the analytical methods followed, (iv) the way of expression of OCPs concentrations [for example adjustment for total lipids (ng/g lipid) or not (ng/g fat or ng/ml or ng/g serum)], and (v) the stratified by age presentation of the findings. Thus, discussing our results, we have focused on the observed correlations and not on the absolute levels of the detected OCPs.

Hexachlorocyclohexane isomer residues

Regarding the hexachlorocyclohexane (HCH) class, the detectable compounds comprised α-, β-, and γ-HCH; δ-HCH was not detected in any of the subjects. Moreover, we found a higher detection rate of α-HCH in females than males in the total sample. This may have resulted from differences in dietary exposure or metabolism (Ben Hassine et al. 2014). Accordingly, in a previous study, females had higher concentrations of the β-HCH isomer in a representative sample of adult US general population (Needham et al. 2005).

ASD vs. TD

The analyses revealed higher SCs of β-HCH, adjusted for age and both general and verbal IQ, and total HCHs (ΣHCH), adjusted for gender, general IQ, verbal IQ, and smoking during pregnancy, in children with ASD than TD children. Prenatal concentrations of β-HCH, adjusted for gestational age, have been implicated as a potentially thyroid-disrupting compound in children (Álvarez-Pedrerol et al. 2008). Also, trans-placental and breast milk transfer of HCHs has been positively associated with low birth weight in neonates (Dewan et al. 2013). In contrast to our findings, a study of gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals has identified fewer autistic behaviors (i.e., reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors) among 4- and 5-year-old children born

Table 3 Summary of detection rates (DRs) of OCPs in the four study groups

Compounds	TD ^a	ASD ^b	ADHD ^c	SLD ^d
HCHs				
α-HCH	2 (11.1%)	6 (15.4%) <i>p</i> = 0.99	4 (19.1%) <i>p</i> = 0.66	1 (3.1%) <i>p</i> = 0.29
β-HCH	11 (61.1%)	30 (76.9%) <i>p</i> = 0.34	11 (52.4%) <i>p</i> = 0.74	19 (59.4%) <i>p</i> = 0.57
γ-HCH	nd ^e	2 (5.1%) <i>p</i> = 0.99	3 (14.3%) <i>p</i> = 0.23	4 (12.5%) <i>p</i> = 0.28
δ-HCH	nd	nd	nd	nd
ΣHCHs ^g	11 (61.1%)	31 (79.5%) <i>p</i> = 0.20	14 (66.7%) <i>p</i> = 0.75	23 (71.9%) <i>p</i> = 0.53
DDTs				
p,p'-DDT	7 (38.9%)	5 (12.8%) <i>p</i> = 0.037	6 (28.6%) <i>p</i> = 0.52	9 (28.1%) <i>p</i> = 0.53
p,p'-DDE	3 (16.7%)	5 (12.8%) <i>p</i> = 0.70	1 (4.8%) <i>p</i> = 0.31	3 (9.4%) <i>p</i> = 0.65
o,p'-DDE	nd	1 (2.6%) <i>p</i> = 0.99	1 (4.8%) <i>p</i> = 0.99	2 (6.3%) <i>p</i> = 0.53
p,p'-DDD	2 (11.1%)	nd <i>p</i> = 0.09	nd <i>p</i> = 0.21	nd <i>p</i> = 0.12
o,p'-DDD	14 (77.8%)	20 (51.3%) <i>p</i> = 0.08	14 (66.7%) <i>p</i> = 0.49	17 (53.1%) <i>p</i> = 0.13
ΣDDTs ^g	17 (94.4%)	27 (69.2%) <i>p</i> = 0.044	18 (85.7%) <i>p</i> = 0.61	28 (87.5%) <i>p</i> = 0.64
Cyclodienes				
Heptachlor	nd	nd	nd	nd
Heptachlor epoxide	7 (38.9%)	4 (10.3%) <i>p</i> = 0.026	5 (23.8%) <i>p</i> = 0.48	5 (15.6%) <i>p</i> = 0.09
Aldrin	nd	nd	nd	nd
Dieldrin	nd	nd	nd	nd
Endosulfan	1 (5.6%)	4 (10.3%) <i>p</i> = 0.99	6 (28.6%) <i>p</i> = 0.10	5 (15.6%) <i>p</i> = 0.40
Endosulfan sulfate	nd	nd	nd	nd
Endrin	nd	nd	nd	nd
Endrin-aldehyde	nd	nd	nd	nd
ΣCyclodienes ^g	8 (44.4%)	8 (20.5%) <i>p</i> = 0.11	10 (47.6%) <i>p</i> = 0.99	10 (31.3%) <i>p</i> = 0.37
Methoxychlor	nd	nd	nd	nd
ΣOCPs ^g	18 (100%)	39 (100%) na ^f	21 (100%) na	32 (100%) na

Detection rate (DR): the absolute number and proportion of individuals above the limit of detection (LOD)

Comparisons for DRs and respective *p* values were performed between the clinical groups and the typical development group (Fisher's exact test). Statistically significant associations are shown in italic

^aTD: Typical development

^bASD: Autism spectrum disorder

^cADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

^dSLD: Specific learning disorder

^end: None above the LOD

^fna: Non-applicable

^gΣHCHs, ΣDDTs, ΣCyclodienes, and ΣOCPs describe regarding DR: at least one chemical from the respective OCPs group detected

Table 4 Backward stepwise linear regression analysis on β -HCH concentrations

Parameter	β -coefficient	95% CI ^a	<i>p</i> value [*]
ASD ^b vs. TD ^c	12.25	2.50, 22.00	0.018
Age	2.15	0.20, 4.10	0.034
General IQ	-0.69	-1.06, -0.31	0.002
Verbal IQ	0.77	0.40, 1.14	0.001

**p* value < 0.05 was considered as statistically significant

^aCI: Confidence interval

^bASD: Autism spectrum disorder

^cTD: Typical development

from women with detectable vs. non-detectable β -HCH concentrations (Braun et al. 2014). Of note, there is evidence that higher levels of β -HCH are associated with increased risk of common neurodegenerative disorders in the elderly, such as Parkinson disease, and neurobehavioral disorders in children, such as idiopathic seizures (Aroma et al. 2013; Richardson et al. 2009). Moreover, our specific finding of elevated β -HCH serum concentrations in children with ASD may provide support to the emerging literature suggesting potential shared neurodevelopmental mechanisms of ASD and epilepsy (Tuchman and Cuccaro 2011).

The isomer γ -HCH (lindane) is rapidly metabolized in 8 days to β -HCH, which has a half-life of about 7.6 years in humans (Needham et al. 2005). Thus, we suppose that to a certain extent, β -HCH concentrations are also indicative of previous exposure to γ -HCH. The biochemical mechanisms underlying the relations between serum levels of HCHs and neurodevelopment are still uncertain. Animal studies have reported that γ -HCH blocks the effects of γ -aminobutyric acid (GABA) on the GABA_A receptor by binding directly to the Cl⁻ channel (Brannen et al. 1998). Therefore, exposure to HCHs chemicals that act as GABA_A antagonists could lead to disruptions in the GABAergic system and subsequently to disturbances in

the trophic actions of GABA on monoamine neurotransmitter systems (Brannen et al. 1998). It is well established that abnormalities of the GABAergic system and the regulation of neurotransmission, which play a crucial role in neurodevelopment, are associated with ASD (Blatt et al. 2001). The findings of the present study of higher serum concentrations of β -HCH and total HCHs in children with ASD provide support to the hypothesis that HCHs class of OCPs might play a prominent and specific role in the neurodevelopmental pathophysiology of ASD.

ADHD, SLD vs. TD

A number of studies have found potential associations between early-life exposure to OCPs, mainly polychlorinated biphenyl (PCB) congeners and DDTs, and ADHD-like behaviors among infants (Sagiv et al. 2008) and school-aged children (Sagiv et al. 2010) (for a comprehensive review, see Polańska et al. (2013)). However, as far as we know, the association of HCH exposure with the diagnosis of ADHD has never been studied. Moreover, regarding the SLD group, there are no available studies designed to assess whether organochlorine exposure is associated with increased risk for specific learning difficulties.

In our study, we did not report any differences in the circulating concentrations and detection rates of HCHs between children with ADHD or SLD and TD children. There is only one cross-sectional study examining the associations between serum concentrations of several POPs, comprised of β -HCH and p,p'-DDT, and the diagnoses of learning disability (LD) and attention deficit disorder (ADD) (Lee et al. 2007). In that study, some associations were observed between serum concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans and LD or ADD. However, in accordance with our findings, β -HCH and p,p'-DDT did not show any associations with these clinical diagnoses (Lee et al. 2007).

Table 5 Backward stepwise linear regression analysis on Σ HCHs

Parameter	β -coefficient	95% CI ^a	<i>p</i> value [*]
ASD ^b vs. TD ^c	8.14	0.31, 15.98	0.043
Smoking during pregnancy vs no smoking	-7.80	-13.60, -2.00	0.013
Female vs male	13.18	5.38, 20.97	0.003
General IQ	-0.59	-0.92, -0.28	0.002
Verbal IQ	0.57	0.27, 0.87	0.002

Σ HCHs describe regarding SC the concentration sum for HCHs. **p* value < 0.05 was considered as statistically significant

^aCI: Confidence interval

^bASD: Autism spectrum disorder

^cTD: Typical development

Dichlorodiphenyltrichloroethane and DDT metabolites

To date, literature concerning the potential impact of OCPs on neurodevelopment is extensively focused on dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its metabolites. Previous epidemiologic findings of maternal DDT exposure and cognitive development of the offspring vary greatly and explanations for the observed heterogeneity in the results across studies are not readily apparent (Jusko et al. 2012). Nevertheless, it is suggested that this class of compounds has direct endocrine disruption effects in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, a system that is known to significantly affect neurodevelopment (Howdeshell 2002). Several cohort studies in the general population, using maternal and/or cord blood serum, have found positive associations between prenatal exposure to DDT and/or its metabolite DDE and a reduction in psychomotor development index during the first year of life, poor attention in early infancy, delay in mental and psychomotor development at 13 months of age and deficits of verbal, memory, and quantitative and perceptual performance skills at 4 years of age (Eskenazi et al. 2006; Ribas-Fito et al. 2003, 2006; Sagiv et al. 2010; Torres-Sánchez et al. 2007). In line with previous findings, we observed inverse associations between serum p,p'-DDT levels and verbal IQ scores in the total sample. It has been suggested that higher levels of p,p'-DDE (i.e., the breakdown product of p,p'-DDT) during pregnancy are associated with higher risk of intellectual disability in the offspring (Lyll et al. 2017).

ASD vs. TD

We have demonstrated significantly higher serum concentrations of o,p'-DDD in the ASD group than the TD group. Moreover, it was observed that o,p'-DDD levels in the total sample were positively associated with gestational age, supposedly because higher gestational age may be indicative of longer prenatal exposure to OCPs. However, ASD and TD groups were matched for gestational age. No significant results were found concerning o,p'-DDE, although both o,p'-DDE and o,p'-DDD are the main metabolites of o,p'-DDT. Thus, it could not be definitely stated that the findings concerning o,p'-DDD are indicative of higher exposure to o,p'-DDT given that we did not find any correlation with the other main metabolite (i.e., o,p'-DDE) and we did not measure o,p'-DDT. In addition, we cannot fully explain the fact that there were not observed any additional associations regarding p,p'-DDT and p,p'-DDE which are more frequently detected compounds. Finally, the vast majority of studies regarding the effect of prenatal or lactational exposure to DDT metabolites on neurodevelopmental outcomes in the offspring have dealt with p,p'-DDE or p,p'-DDD isomers, resulting in conflicting findings (Brown et al. 2018; Jusko et al. 2012; Lee et al. 2007;

Sagiv et al. 2008; Torres-Sánchez et al. 2007) (for a comprehensive review, see Berghuis et al. (2015)). In conclusion, further research is needed to replicate our finding of higher serum concentrations of o,p'-DDD in the ASD group.

Finally, p,p'-DDT and, at least one compound from the DDTs class (ΣDDTs), were more frequently detected in TD than in ASD children. These findings, together with the higher detection rate of heptachlor epoxide in the TD than ASD group (see below "Cyclodienes and methoxychlor" section) were unexpected at first. A possible explanation of lower detection rates in children with ASD than TD children may however be related to a potential dose-response and specificity effect of OCPs during development. We hypothesize that adverse associations may be more pronounced at higher concentrations of these OCPs. Also, even though the measured levels of several OCPs may be related to subtle neurodevelopmental impairments or features, they may not lead to the development of definite neurodevelopmental disorders. Additionally, a potential interpretation of lower detection rates may also lie in the fact that our ASD group was comprised of children with clinically manifested autistic traits, but normal intelligence, i.e., mild cases of autism. Moreover, we have to take into consideration the possible interactions of chemicals, when simultaneous exposure occurs, which may significantly affect the toxicological profile of chemical mixtures (Carvalho et al. 2014; Feron and Groten 2002).

ADHD, SLD vs. TD

Prenatal exposure to p,p'-DDE, assessed via measurement of p,p'-DDE cord serum levels, has been inversely associated with alertness, quality of alert responsiveness, cost of attention, and other potential attention-associated measures, including self-quieting and motor maturity among infants and 8-year-old children (Sagiv et al. 2008). Moreover, ADHD-like behaviors in children aged 7–11 years have been associated with low-level prenatal organochlorine exposure, comprised of PCB congeners and p,p'-DDE (Sagiv et al. 2010, 2012). Precisely, the risk for ADHD-like behaviors has been higher at levels of p,p'-DDE > 1.58 ng/g lipid and at levels of the sum of 4 PCBs > 1.26 ng/g lipid (Sagiv et al. 2010). Nevertheless, supporting these cross-sectional findings of the only available study published to date, we did not show any differences in the serum concentrations and detection rates of any measured compound from the DDTs class between the ADHD or SLD groups and the group of TD children (Lee et al. 2007).

Cyclodienes and methoxychlor

Previous studies have implicated that the cyclodienes, such as aldrin, endrin, dieldrin, and heptachlor, exert seizurogenic effects in mammals through different mechanisms, mainly by blocking GABA_A receptors and

chloride influx (Arora et al. 2013; O'Brien 1998). Moreover, exposure to endosulfan during neurodevelopment in animal models elicits significant alterations to the GABAergic, glutamatergic, and dopaminergic neurotransmitter systems in both the nigrostriatal pathway (Lafuente and Pereiro 2013; Wilson et al. 2014b) and the frontal cortex of male offspring (Wilson et al. 2014a). Also, endosulfan interferes with thyroid function known to be involved in the pathogenesis of mental and psychomotor developmental disorders (Cheek et al. 1999). Maternal exposure to endosulfan during the first trimester of pregnancy has been associated with ASD in the offspring (Roberts et al. 2007). Regarding methoxychlor, it mediates oxidative damage and mitochondrial dysfunction in the mouse brain, which have been suggested as predisposing factors for ASD (Schuh et al. 2009; Shelton et al. 2012).

Although many studies have reported potential mechanisms of association between several cyclodienes, methoxychlor, and neurodevelopmental deficits, only endosulfan and heptachlor epoxide were detectable in the participants of our study. Nevertheless, concentrations of heptachlor epoxide, which is the *in vivo* metabolite of heptachlor, were negatively associated with both verbal and general IQ scores in the total sample. Previous studies in mice have shown that perinatal exposure to heptachlor may lead to alterations of the brain dopamine system (Caudle et al. 2005). These alterations are more pronounced in the male offspring, indicating gender-specific neurodevelopmental toxic effects (Richardson et al. 2008). However, in our study, we did not find differences concerning this compound between male and female subjects.

Clinical groups vs. TD

As far as we know, this study is the first to report serum concentrations of cyclodienes and methoxychlor in children diagnosed with ASD, ADHD, or SLD in comparison to TD children. The serum concentrations of endosulfan and heptachlor epoxide, which were the only detected toxicants from these classes of OCPs, were not differed between the clinical groups and TD children. Nevertheless, the detection rate of heptachlor epoxide was higher in the TD than the ASD group. The higher detection rate of *p,p'*-DDT in the TD group (see above "Dichlorodiphenyltrichloroethane and DDT metabolites" section) could be attributed to the potential non-specificity and dose-response effect of heptachlor and/or heptachlor epoxide during neurodevelopment and to the low/moderate severity of autistic traits in the group of ASD children. Finally, we report no differences in the

detection rates of endosulfan and heptachlor epoxide between the ADHD or SLD and TD children.

Limitations

Certain limitations should be considered in weighing the results of this study. (1) Its cross-sectional nature cannot infer causality. (2) The lack of information concerning serum OCPs levels in Greek children of similar age to our sample. (3) The pathophysiological trajectories of neurodevelopmental disorders begin during pregnancy and the first months of life and although OCPs remain in the organism for several years, their concentrations might not be representative of those *in utero* or early after birth. (4) The dependence of OCPs on fat mass may complicate things. Body mass index (BMI) has been positively associated with OCPs in human blood, mainly because of the cumulative and lipophilic properties of these toxicants (Porta et al. 2012). However, findings concerning the relation of BMI and OCP levels are divergent, as other reports have shown no statistically significant associations or even negative correlations (Bachelet et al. 2011; Ben Hassine et al. 2014). Nevertheless, in our study, this bias is likely not pertinent for the two following reasons: first, concentrations of OCPs were adjusted for total lipids, and second, none of the subjects participating in the study was overweight or obese during the clinical assessment. (5) Last but not least, in the current study, we have no information about perinatal exposure of children to OCPs. Nevertheless, the exposure of human to environmental pollutants begins prenatally and continues throughout life. In addition, OCPs are characterized by high stability, lipophilicity, and slow rate of elimination from the body, which in turn leads to their accumulation and the possible toxic effects. Thus, the levels of OCPs measured in our sample of school-aged children may reflect to a certain extent the background exposure in total. It is impossible to determine the exact source or period of exposure (for example from mother prenatally, from mother during breastfeeding, or from food intake during later life).

Other important confounding factors which were not determined were comprised of maternal intake of certain nutrients during pregnancy, maternal and paternal socioeconomic status, information on breastfeeding, and several sociodemographic, anthropometric, and dietary factors regarding the children themselves (Lyll et al. 2014; Shen et al. 2007). Moreover, a potential source of limitation could be the relatively small sample size of our population. Further studies with larger samples are warranted to determine whether exposure to certain OCPs increases the risk of neurodevelopmental disorders. Additional methodologically focused studies are needed to examine the effects of exposure to multiple chemicals.

Conclusions

Even though cross-sectional findings are of limited value regarding the causal relation of the observed associations, the results of this study add to potential neurodevelopmental concerns surrounding several POPs, with special emphasis on OCPs. Moreover, this study provides evidence of the potentially prominent role of HCHs in the pathophysiology of ASD. Yet, comprehensive evidence in children is limited, highlighting the need for in-depth research toward the understanding of possible mechanisms linking OCPs with neurodevelopmental disorders. The findings of this study clearly link the amount of serum HCHs with the categorical diagnosis of ASD, supporting the hypothesis that exposure to OCPs is potentially associated with increased risk for neurodevelopmental disorders. The possible etiologic relations between exposure to OCPs and neurodevelopmental deficits need to be clarified in large prospective studies conducted in the general population. Finally, it may not be superfluous to state that a preventive approach from the part of public health authorities toward the use of OCPs, which may have harmful effects especially to developing children, will be crucial for public health.

Acknowledgements The authors are grateful to the Deanship of Scientific Research Chairs, Chair for Biomarkers of Chronic Diseases, KSU, for the technical support.

Funding information This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Informed consent All children participated in the study with their parents' written informed consent. All procedures described in the manuscript were in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by both the Scientific and the Ethics Committee of the "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece.

References

- Al-Othman A, Yakout S, Abd-Alrahman SH, Al-Daghri NM (2014) Strong associations between the pesticide hexachlorocyclohexane and type 2 diabetes in Saudi adults. *Int J Environ Res Public Health* 11:8984–8995. <https://doi.org/10.3390/ijerph110908984>
- Al-Othman AA, Abd-Alrahman SH, Al-Daghri NM (2015) DDT and its metabolites are linked to increased risk of type 2 diabetes among Saudi adults: a cross-sectional study. *Environ Sci Pollut Res Int* 22: 379–386. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3371-0>
- Álvarez-Pedrerol M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, García-Esteban R, Grimalt JO, Sunyer J (2008) Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to β -hexachlorocyclohexane. *Environ Int* 34: 737–740. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.12.001>

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. American Psychiatric Publishing, Arlington
- Arora SK, Batra P, Sharma T, Banerjee BD, Gupta S (2013) Role of organochlorine pesticides in children with idiopathic seizures. *ISRN Pediatr* 2013:849709. <https://doi.org/10.1155/2013/849709>
- Ashraf MA (2017) Persistent organic pollutants (POPs): a global issue, a global challenge. *Environ Sci Pollut Res Int* 24:4223–4227. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5225-9>
- Bachelet D, Truong T, Vermer MA, Arveux P, Kerbrat P, Charlier C, Guihenneuc-Jouyau C, Guénel P (2011) Determinants of serum concentrations of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and polychlorinated biphenyls among French women in the CECILE study. *Environ Res* 111:861–870. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.06.001>
- Ben Hassine S, Hammami B, Ben Ameer W, El Megdiche Y, Barhoumi B, El Abidi R, Driss MR (2014) Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and their relation with age, gender, and BMI for the general population of Bizerte, Tunisia. *Environ Sci Pollut Res* 21:6303–6313. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1480-9>
- Berghuis SA, Bos AF, Sauer PJJ, Roze E (2015) Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome. *Arch Toxicol* 89:687–709. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1463-3>
- Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML (2001) Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 31:537–543. <https://doi.org/10.1023/A:1013238809666>
- Brannen KC, Devaud LL, Liu J, Lauder JM (1998) Prenatal exposure to neurotoxicants dieldrin or lindane alters tert-butylbicyclophosphorothionate binding to GABA(A) receptors in fetal rat brainstem. *Dev Neurosci* 20:34–41. <https://doi.org/10.1159/0000117296>
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, Hauser R, Webster GM, Chen A, Lanphear BP (2014) Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. *Environ Health Perspect* 122:513–520. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307261>
- Brown AS, Cheslack-Postava K, Rantakokko P, Kiviranta H, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Surcel HM, Sourander A (2018) Association of maternal insecticide levels with autism in offspring from a national birth cohort. *Am J Psychiatry* 175:1094–1101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101129>
- Carvalho RN, Anukwe A, Ait-Aissa S, Bado-Nilles A, Balzamo S, Baum A, Belkin S, Blaha L, Brion F, Conti D, Creusot N, Essig Y, Ferrero VEV, Flander-Putrle VV, Fürhacker M, Grillari-Voglauer R, Hogstrand C, Jonš A, Klarlyngdoh JB, Loos R, Lundebye AK, Modig C, Olsson PE, Pillai S, Polak N, Potalivo M, Sanchez W, Schifferli A, Schirmer K, Sörzini S, Stürzenbaum SR, Søfteland L, Turk V, Viarengo A, Werner I, Yagur-Kroll SS, Zounkova R, Lettieri T (2014) Mixtures of chemical pollutants at European legislation safety concentrations: how safe are they? *Toxicol Sci* 141:218–233. <https://doi.org/10.1093/toxsci/ktul18>
- Casas M, Nieuwenhuijsen M, Martínez D, Ballester F, Basagaña X, Basterrechea M, Chatzi L, Chevrier C, Eggesbø M, Fernandez MF, Govarts E, Guixens M, Grimalt JO, Hertz-picioito I, Izat N, Kasper-Sonnenberg M, Kiviranta H, Kogevinas M, Palkovicova L, Ranft U, Schoeters G, Patelarou E, Petersen MS, Torrent M, Trnovec T, Valvi D, Toft GV, Weihe P, Weisglas-Kuperus N, Wilhelm M, Witsiepe J, Vrijheid M, Bonde JP (2015) Prenatal exposure to PCB-153, p,p'-DDE and birth outcomes in 9000 mother-child pairs: exposure-response relationship and effect modifiers. *Environ Int* 74:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.013>

- Caudle WM, Richardson JR, Wang M, Miller GW (2005) Perinatal heptachlor exposure increases expression of presynaptic dopaminergic markers in mouse striatum. *Neurotoxicology* 26:721–728. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.09.003>
- Cheek AO, Kow K, Chen J, McLachlan JA (1999) Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. *Environ Health Perspect* 107:273–278. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107273>
- Cheslack-Postava K, Rantakokko PV, Hirvka-Yli-Salomäki S, Sureel HM, McKeague IW, Kiviranta HA, Sourander A, Brown AS (2013) Maternal serum persistent organic pollutants in the Finnish prenatal study of autism: a pilot study. *Neurotoxicol Teratol* 38:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.nt.2013.04.001>
- Dewan P, Jain V, Gupta P, Banerjee BD (2013) Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size. *Chemosphere* 90:1704–1710. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.09.083>
- Eskanazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, Jewell NP (2006) In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Dichlorodiphenylchloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 118:233–241. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3117>
- Falck AJ, Mooney S, Kapoor SS, White KMR, Bearer C, El Metwally D (2015) Developmental exposure to environmental toxicants. *Pediatr Clin N Am* 62:1173–1197. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.05.005>
- Feron VJ, Groten JP (2002) Toxicological evaluation of chemical mixtures. *Food Chem Toxicol* 40:825–839. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00021-2)
- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Rosa ACS, Clapauch R, Koifman S (2014) Association between serum levels of organochlorine pesticides and sex hormones in adults living in a heavily contaminated area in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 217:370–378. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.07.012>
- Howdeshell KL (2002) A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect* 110:337–348. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s337>
- Jurewicz J, Polańska K, Hanke W (2013) Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children—an overview of current epidemiological evidence. *Ann Agric Environ Med* 20:465–486
- Jusko TA, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP (2012) In-utero exposure to DDT and cognitive development among infants and school-aged children. *Epidemiology* 23:689–698. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31825fb61d>
- Kalantzi OI, Geens T, Covaci A, Siskos PA (2011) Distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other persistent organic pollutants in human serum from Greece. *Environ Int* 37:349–353. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.005>
- Karami-Mohajeri S, Abdollahi M (2011) Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol* 30:1119–1140. <https://doi.org/10.1177/0960327110388959>
- Karmaus W, Dekoning EP, Kruse H, Witten J, Osius N (2001) Early childhood determinants of organochlorine concentrations in school-aged children. *Pediatr Res* 50:331–336. <https://doi.org/10.1203/00006450-200109000-00007>
- Korrick SA, Bellinger DC (2007) Invited commentary: persistent organic pollutants and childhood learning and behavioural disorders. *J Epidemiol Community Health* 61:564–565. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.058073>
- Koureas M, Karagkouni F, Raktiskii V, Hadjichristodoulou C, Tsatsakis A, Tsakalof A (2016) Serum levels of organochlorine pesticides in the general population of Thessaly, Greece, determined by HS-SPME GC-MS method. *Environ Res* 148:318–321. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.015>
- Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampouri M, Koutra K, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Anousaki D, Rantakokko P, Kiviranta H, Pthenou E, Bitsios P, Kyrtopoulos SA, Kogevas M, Chatzi L (2016) Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4 years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int* 97:204–211. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.012>
- Lafuente A, Pereiro N (2013) Neurotoxic effects induced by endosulfan exposure during pregnancy and lactation in female and male rat striatum. *Toxicology* 311:35–40. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.05.001>
- Lee DH, Jacobs DR, Porta M (2007) Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health* 61:591–596. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.054700>
- Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I (2014) Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol* 43:443–464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
- Lyall K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharazi M, Windham G (2017) Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum sample association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect* 125:474–480. <https://doi.org/10.1289/EHP.277>
- Michalakis M, Tzatzakis MN, Kovatsi L, Alegakis AK, Tsakalof AK, Heretis I, Tsatsakis A (2014) Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides. *Toxicol Lett* 230:139–145. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.015>
- Needham LL, Barr DB, Caudill SP, Pirkle JL, Turner WE, Osterloh J, Jones RL, Sampson EJ (2005) Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in U.S. population. *Neurotoxicology* 26:531–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.09.005>
- O'Brien D (1998) Toxic and metabolic causes of seizures. *Clin Tech Small Anim Pract* 13:159–166. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80037-6](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80037-6)
- O'Brien KM, Upson K, Buckley JP (2017) Lipid and creatinine adjustment to evaluate health effects of environmental exposures. *Curr Environ Health Rep* 4:44–50. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0122-7>
- Polańska K, Jurewicz J, Hanke W (2013) Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health* 26:16–38. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0073-7>
- Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO (2012) Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ* 423:151–161. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.02.001>
- Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevas M, Grimalt JO, Sunyer J (2003) Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics* 111:580–585. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.e580>
- Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, Sunyer J (2006) In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 164:955–962. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj299>
- Rice D, Barone S (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 108:511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>

- Richardson JR, Caudle WM, Wang MZ, Dean ED, Pennell KD, Miller GW (2008) Developmental heptachlor exposure increases susceptibility of dopamine neurons to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in a gender-specific manner. *Neurotoxicology* 29:855–863. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.05.007>
- Richardson J, Shalat S, Buckley B (2009) Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 66:870–875. <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.89>
- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C (2007) Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 115:1482–1489. <https://doi.org/10.1289/ehp.10168>
- Rylander L, Nilsson-Ehle P, Hagmar L (2006) A simplified precise method for adjusting serum levels of persistent organohalogen pollutants to total serum lipids. *Chemosphere* 62:333–336. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.04.107>
- Saeedi Saravi SS, Dehpour AR (2016) Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: a review. *Life Sci* 145:255–264. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.11.006>
- Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, Choi AL, Tolbert PE, Alshul LM, Korrick SA (2008) Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the neonatal behavioral assessment scale (NBAS). *Environ Health Perspect* 116:666–673. <https://doi.org/10.1289/ehp.10553>
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Alshul LM, Korrick SA (2010) Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 171:593–601. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp427>
- Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Alshul LM, Korrick SA (2012) Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect* 120:904–909. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104372>
- Schinas V, Leotsinidis M, Alexopoulos A, Tsapanos V, Kondakis XG (2000) Organochlorine pesticide residues in human breast milk from southwest Greece: associations with weekly food consumption patterns of mothers. *Arch Environ Health* 55:411–417. <https://doi.org/10.1080/00039890009604039>
- Schuh RA, Richardson JR, Gupta RK, Flaws JA, Fiskum G (2009) Effects of the organochlorine pesticide methoxychlor on dopamine metabolites and transporters in the mouse brain. *Neurotoxicology* 30:274–280. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.12.015>
- Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN (2012) Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect* 120:944–951. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104553>
- Shen H, Main KM, Virtanen HE, Damggard IN, Haavisto A, Kaleva M, Boisen KA, Schmidt IM, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Toppari J, Schramm KW (2007) From mother to child: investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere* 67:256–262. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.05.106>
- Stata Corp (2013) Stata Statistical Software: Release 13. StataCorp LP, College Station
- Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrián ME, Osorio E, Hernández M del C, García-Hernández RM, del Rio-García C, Wolff MS, López-Carrillo L (2007) In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 115:435–439. <https://doi.org/10.1289/ehp.9566>
- Tsatsakis AM, Tzatzarakis MN, Tutudaki M (2008a) Pesticide levels in head hair samples of Cretan population as an indicator of present and past exposure. *Forensic Sci Int* 176:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.foresint.2007.07.017>
- Tsatsakis AM, Tzatzarakis MN, Tutudaki M, Babatsikou F, Alegakis AK, Koutis C (2008b) Assessment of levels of organochlorine pesticides and their metabolites in the hair of a Greek rural human population. *Hum Exp Toxicol* 27:933–940. <https://doi.org/10.1177/0960327108102047>
- Tuchman R, Cuccaro M (2011) Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11:428–434. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0195-x>
- Vafeiadi M, Vrijheid M, Fthenou E, Chalkiadaki G, Rantakokko P, Kiviranta H, Kyrtopoulos SA, Chatzi L, Kogevinas M (2014) Persistent organic pollutants exposure during pregnancy, maternal gestational weight gain, and birth outcomes in the mother-child cohort in Crete, Greece (RHEA study). *Environ Int* 64:116–123. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.12.015>
- Vafeiadi M, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Rantakokko P, Kiviranta H, Fthenou E, Kyrtopoulos SA, Kogevinas M, Chatzi L (2017) Persistent organic pollutants in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Environ Int* 98:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.005>
- Wechsler D (1991) Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III). The Psychological Corporation, San Antonio
- Wilson WW, Onyenwe W, Bradner JM, Nennig SE, Caudle WM (2014a) Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan alters expression of proteins associated with neurotransmission in the frontal cortex. *Synapse* 68:485–497. <https://doi.org/10.1002/syn.21764>
- Wilson WW, Shapiro LP, Bradner JM, Caudle WM (2014b) Developmental exposure to the organochlorine insecticide endosulfan damages the nigrostriatal dopamine system in male offspring. *Neurotoxicology* 44:279–287. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.008>
- Yu X, Zhao B, Su Y, Zhang Y, Chen J, Wu W, Cheng Q, Guo X, Zhao Z, Ke X, Danzeng W, Zhao B, Ma Q (2018) Association of prenatal organochlorine pesticide-dichlorodiphenyltrichloroethane exposure with fetal genome-wide DNA methylation. *Life Sci* 200:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.030>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.