

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده

اختلال طیف اتیسم یکی از اختلالات جدی در زمینه رشد است. هرچند علایم و شدت آن در افراد متفاوت است، همه انواع آن در توانایی برقرار کردن ارتباط با دیگران تأثیر میگذارد و همچنین با علایق و رفتارهای تکراری و محدود شده مشخص شده اند که از 30 ماهگی به بعد در کودکان قابل تشخیص هستند. تاکنون درمان قطعی برای اختلال طیف اتیسم شناسایی نشده است اما اقداماتی با هدف به حداکثر رساندن سازگاری شخصی، طراحی و تدوین شده اند. ایجاد مدل‌های حیوانی که نشانه‌های این اختلالات را شبیه سازی کند در فهم سبب شناسی و پاتولوژی اختلالات طیف اتیسم و درمان آنها بسیار مهم است.

مقدمه

اختلال طیف اتیسم (ASD)، یک نوع اختلال رشد است که با تعاملات و ارتباطات اجتماعی مختلف، همراه با رفتارهای تکراری و تمایلات محدود تعریف می شود. این اختلال در تمام عمر تداوم می یابد و تقریباً ۰,۶ درصد جامعه را تحت تأثیر قرار می دهد و شیوع آن در مردان سه برابر زنان است (۱). این اختلال حداقل با تأخیر یا کارکرد ناهنجار در یکی از حوزه های تعامل اجتماعی و زبان مورد استفاده در ارتباطات اجتماعی و بازی تخیلی یا نمادین نشان داده می شود. کودک مبتلا به اختلال طیف اتیسم در دنیای درون خود زندگی میکند و از آنجا که برقراری ارتباطات مناسب اجتماعی نیازمند دریافت و پردازش صحیح اطلاعات حسی است، در این دنیای درونی شده، ارتباطش با دنیای بیرون قطع میشود و نقص دریافت و ادراک محرکات حسی خارجی، فرایند یادگیری و ارتباطات مناسب اجتماعی وی را مختل میکند (۲).

بیماری او تیسم به عنوان یک طیف در نظر گرفته می شود، چرا که تظاهرات آن بسیار متنوع و ناهمگن است (۳). شیوع تقریبی ASD در سال ۲۰۱۴ طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت آمار سلامت، معادل ۲/۲۴ درصد تخمین زده شده است که حدوداً ۳ برابر بیشتر از سال ۲۰۰۰ می باشد. به دلیل افزایش سرعت و پیش رونده ی ASD، تحقیقات فراوانی در دهه های اخیر بر روی

آن انجام شده است. با این حال هنوز پاتوفیزیولوژی دقیق بروز ASD به دلیل فراوانی و پراکندگی مکانیسم های دخیل در آن نامعلوم و مبهم است (۴).

نخستین فرضیه ها درباره علت های اوتیسم در اوایل قرن بیستم ، علت اصلی را رفتار خانواده ها می دانستند عنوان شده است که رفتار سرد و طردکننده والدین باعث می شود که کودکان رفتار های اوتیسمی نشان دهند. مادرانی که در اصطلاح به مادران یخچالی شهرت دارند باعث می شوند که کودکانشان در پاسخ به شیوه تربیت بی توجه آن ها به درون خود عقب نشینی کنند (۵).

با آغاز دهه های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ پژوهشگران به چالش نظریه های موجود در رابطه با علت اوتیسم پرداختند. در سال ۱۹۶۴ برای اولین بار مطرح شد که اوتیسم باید علت عصبی داشته باشد. داده های تجربی نیز نشان دادند که اوتیسم معلول تربیت خشک یا طرد کننده نیست و در واقع بسیاری از والدین کودکان مبتلا به اوتیسم به رشد و مراقبت کودکان خود بسیار علاقه مند بودند. متأسفانه بسیاری از والدین پذیرفته اند که به گونه ای مسئول داشتن یک کودک دچار اوتیسم هستند. امروزه نظریه های جدید که پای ژنتیک و رشد عصبی را به میان کشیده اند به تدریج برخی از این برداشت ها را کاهش داده است (۶،۷).

امروزه تحقیقات در زمینه ی مکانیسم های نوروبیولوژیکی ASD مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از مطالعات به این نتیجه رسیده اند که اتیلوژی ASD فقط ناشی از یک فاکتور منحصر به فرد نمی باشد، بلکه عوامل خطرزای محیطی، ژنتیکی و یا ترکیبی از هر دوی آنها در اتیلوژی ASD نقش دارند. البته به تازگی مشخص شده است که ASD عمدتاً ژنتیکی است (۸). تعاملات میان سیستم ایمنی و سیستم عصبی از همان مراحل اولیه رشد جنینی آغاز میشود و رشد عصبی موفقیت آمیز، به پاسخ متعادل سیستم ایمنی بدن بستگی دارد. این احتمال وجود دارد که فعالیت غیرعادی سیستم ایمنی در طی مراحل حساس رشد عصبی به بروز شکل هایی از اختلال طیف اوتیسم بینجامد. چندین ناهنجاری نوروترانسمیتری در مبتلایان به اوتیسم تشخیص داده شده که مهمترین آنها افزایش سطح خونی سروتونین است. برخی یافته ها هم از افزایش هورمونهای رشد و برخی از کاهش فاکتورهای رشد حکایت دارد. نظریه دیگری که در باب مشکلات عصب شناختی در اوتیسم

مطرح است، نظریه سیستم نورونهای آینه‌ای است. مطابق این نظریه، اختلال در تحول سیستم نورونهای آینه‌ای، به اشکال در توانایی تقلید می‌انجامد و در نهایت به پدید آمدن اشکالات ارتباطی و اجتماعی منجر می‌گردد. (۹). چندین بانک مغز و شبکه‌های بیوپسی در انگلستان، ایالات متحده و سراسر جهان برای تسهیل در جذب بافت مغزی پس از مرگ وجود دارد که از طریق مطالعه مستقیم بافت مغز، تغییرات مربوط به بیماری در سطوح سلولی، سیناپسی و مولکولی را می‌توان تشخیص داد و این ویژگی را در سطح جمعیت‌های عصبی و مدارهای عصبی آنها امکان پذیر می‌سازد (۱۰). بنابراین، مطالعات پس از مرگ یک رویکرد مکمل برای سایر روش‌ها هستند که یک رابط ضروری بین ارائه بالینی و آسیب‌شناسی بنیادی لکولار و سلولی را فراهم می‌کند.

از نظر عصبی، بسیاری از مناطق مغزی در این اختلال دخیل بوده‌اند، اما بیشترین ناحیه مغزی دخیل مخچه است. مطالعات آسیب‌شناسی ناهنجاری‌هایی را در نمونه‌های پس از مرگ مخچه‌ای که از اهداکنندگان اوتیسم گرفته شده است، مشخص کرده است که ثبات‌ترین یافته در این مطالعات، از دست دادن نورون پورکنز است (۱۱). اهداف سلول‌های عصبی پورکینز و هسته‌های مخچه عمیق و همچنین ناهنجاری‌های اندازه و تعداد در ASD را نشان می‌دهد. علاوه بر این، زیتون تحتانی، منبع فیبر صعودی الیو-مخچه به مخچه، نورونهای خارج رحمی و اختلال در سازمان هسته‌ای را نشان می‌دهد (۱۲). مطالعات آسیب‌شناسی همچنین شواهدی برای استرس اکسیداتیو/آسیب در مخچه افراد مبتلا به اوتیسم نشان می‌دهد (۱۳).

تاکنون هیچ درمان قطعی برای اختلالات طیف اوتیسم شناسایی نشده و روش‌های درمانی موجود نیز برای بهبود عملکرد و توانبخشی این کودکان به کار گرفته می‌شود که رایجترین آنها دارودرمانی، تحلیل رفتار کاربردی، روش TEACCH، مدل رویکردی (مدل تحولی-تفاوت‌های فردی مبتنی بر ارتباط)، درمان یکپارچگی حسی، گفتاردرمانی و یا بهره‌گیری از درمان‌های ترکیبی می‌باشد (۱۴).

مدلهای حیوانی اوتیسم

در همه علوم، نتایج برگرفته از آزمایشات حیوانی، نقش اساسی در پیشبرد دانش و تسهیل زندگی انسان ها داشته است. ارزش آزمایش های پاولف و اسکینر در پیشرفت روانشناسی و رفتاردرمانی ، بر کسی پوشیده نیست. نقش حیوانات در کشف واکسنها و روشهای مختلف درمان بیماری ها همواره حائز اهمیت بوده است(۱۵).

در اختلالات طیف اوتیسم نیز جنبه های مختلفی از نشانه ها در جوانان شبیه سازی شده است. نشانه های رفتاری اصلی شامل: نقص در تعامل اجتماعی (مانند کاوش در لوله یا قفس)، ارتباطات ، رفتارهای محدود و تکراری و درجاماندگی (در ماز تی شکل و ماز آبی) است(۱۶).

شتاب رو به رشدی در تحقیقات و اقدامات بالینی مربوط به گنجاندن حیوانات در طیف وسیعی از خدمات مداخله ، به ویژه برای اختلالات طیف اوتیسم وجود دارد (O'Haire, ۲۰۱۳). ادغام حیوانات در برنامه نویسی درمانی تحت عنوان مداخله با کمک حیوانات (AAI) شناخته می شود و شامل سه دسته است: خدمات درمانی هدفمند (درمان با کمک حیوانات) (AAT) ، بازدیدهای غنی سازی (فعالیت های با کمک حیوانات) ، (AAA) و برنامه های آموزشی (آموزش به کمک حیوانات) ، (AAE)(۱۷).

گنجاندن حیوانات در خدمات اوتیسم ممکن است از این واقعیت ناشی شود که بسیاری از پیامدهای گزارش شده از تعامل با حیوانات تقریباً بر چالش هایی که به طور مشخص با اوتیسم مرتبط هستند ، به ویژه روابط اجتماعی و استرس ترسیم می شود. اگرچه اوتیسم یک اختلال طیف با مشکلات بسیار فردی است ، اما نقص های اجتماعی ویژگی اصلی و منبع اختلال را نشان می دهند(۱۸).

چالش های اجتماعی می تواند شامل مشکل در تعاملات اجتماعی و ایجاد روابط اجتماعی باشد (۱۹). حضور حیوانات با افزایش تعامل اجتماعی بین جوامع مرتبط است. این امکان وجود دارد که یک حیوان به عنوان یک تسهیل کننده اجتماعی برای ارتباط افراد مبتلا به اوتیسم با افراد

اطراف خود عمل کند (۲۰). حیوانات به گونه ای مستند شده اند که تعاملات اجتماعی فوق العاده و فراتر از سایر وسایل سنتی تعامل مانند اسباب بازی ها را ایجاد می کنند (۲۱).

مدل های حیوانی اوتیسم میتوانند بر اساس روش های مختلفی مانند: ۱ - سبب شناسی بیماری (مثلا تغییرات ژنتیکی یا محیطی که در انسان نیز دیده شده است ۲ - تغییرات عصبی (مثلا اختلالات نوروشیمیایی یا نوروفیزیولوژی) ۳ - فنوتیپ رفتاری، ایجاد شوند. اگرچه اوتیسم دارای یک زمینه ژنتیکی قوی است، اما یک اختلال تک ژنی یا وابسته به اختلال در یک نوع ژن خاص نیست؛ بنابراین ممکن نیست که مدل های ژنتیکی موشی کاملاً مناسبی را ایجاد نمود. اما با این وجود یکسری تغییرات ژنتیکی وجود دارد که خطر بروز اوتیسم را افزایش میدهند. مدل های موشی این تغییرات در داشتن بعضی از عالیسم اوتیسم، با انسان مشترک هستند. بسیاری از این مدلها، بر اساس ژنهای خاصی که در اختالت طیف اوتیسم انسانی دیده شده ایجاد میشوند (۲۲).

برخی از اختلالات عصبی تکاملی مانند اوتیسم محدود به انسان است؛ مصاحبه، در انسانی که زبان نقش مهمی دارد بهترین روش برای ارزیابی اوتیسم است اما در حیوانات می توانیم علائم اوتیسم را با پارامترهای رفتاری خاص آنها ارزیابی کنیم. موش ها، خوکچه های هندی و گرازها قبلاً به عنوان مدل حیوانی و برای اوتیسم مورد بررسی قرار گرفته اند آزمایش بر روی این مدل ها آسان است و می تواند برای یافتن مکانیسم عمل مسیر خاصی که در پاتوژنز دخیل است مفید باشد (۲۳).

امروزه مردم در حال کار بر روی سیستم مدل گورخرماهی (*Danio rerio*) و پرواز (*Drosophila sp*) هستند که به مطالعه مولکول های کلیدی و مسیرهای پردازش عصبی ناکارآمد در اوتیسم کمک می کند. آزمایش بر روی این مدلها آسان است و می تواند برای یافتن مکانیسم عمل مسیر خاصی که در پاتوژنز ASD دخیل است مفید باشد. با توجه به هزینه نگهداری پایین، اندازه کوچک، شفافیت جنینی و چرخه حیات سریع توسعه در این دو گونه، این مزیت

را خواهد داشت و این گونه ها را به یک مدل آزمایشی ژنتیکی و مولکولی جذاب تبدیل می کند ، در حالی که از تمام اعتبار سازه تقلید نمی کنند(۲۴،۲۵).

در اکثر مطالعات محقق فقط از یک عامل ایجاد کننده ، شیمیایی یا ژنتیکی برای ایجاد بیماری در حیوان استفاده کرده است(۲۶،۲۷). در میان مدل‌های ایجاد شده برای اوتیسم به نظر میرسد مدل حیوانی مسمومیت با والپروئیک نزدیکترین نشانه ها را به مدل انسانی این اختلال دارد. مطالعات همه گیرشناسی متعدد تا حد زیادی افزایش خطر ابتلاء به اوتیسم و تأخیر رشد جنین در معرض والپروئیک را نشان میدهند. زنان تحت درمان با والپروئیک به ویژه در طول بارداری، اثر آسیب زای والپروئیک را در این زمان و افزایش خطر ابتلاء به اوتیسم در زمان بسته شدن لوله عصبی جنین را به همراه دارند(۲۸).

در مطالعه ای محققان موش های صحرایی باردار را در یک محیط با دمای کنترل شده و چرخه ۱۲ ساعته روشن/تاریک با آب و غذای فراوان قرار دادند. موش ها بصورت تصادفی در معرض والپروئیک قرار گرفتند، ۲۳ روز پس از زایمان تولد موش های تحت درمان با والپروئیک مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد قرار گرفتن در مسیر والپروئیک قبل از تولد منجر به رفتارهای اوتیسم مانند در موش های صحرایی شد. در این مطالعه تراکم خارهای دندریتی در قشر پیش پیشانی موش هایی که در معرض والپروئیک قرار گرفته بودند ، با درمان ضدپلاکت دوگانه(Dapt) تحت درمان قرار گرفتند و نشان داده شد که والپروئیک باعث فعال شدن غیر طبیعی مسیر سیگنالینگ Notch می شود. درمان ضد پلاکت دوگانه مانع رشد خارهای دندریتی می شود ، که برای اوتیسم مهم است. مسیر سیگنالینگ Notch در بیماری زایی اوتیسم نقش دارد و درمان ضد پلاکت دوگانه (Dapt) ممکن است یک گزینه برای درمان این بیماری باشد(۲۹).

انواع مختلف اوتیسم را می توان در جوندگان شبیه سازی کرد ، از جمله ویژگی های اصلی رفتارهای کلیشه ای و تکراری و نقص در تعامل و ارتباطات اجتماعی. رفتارهای دیگری که اغلب در اختلالات طیف اوتیسم ASDs مشاهده می شود ، مانند نئوفوبیا ، افزایش اضطراب ، حساسیت

غیرطبیعی به درد و حالت چشمک زدن ، اختلال در الگوی خواب ، تشنج و نقص در حرکات حسی نیز در برخی از مدل‌های حیوانی وجود دارد. آسیب شناسی عصبی و برخی تغییرات عصبی شیمیایی مشخص که اغلب در اوتیسم مشاهده می شود و تغییراتی در وضعیت ایمنی بدن در مغز و پیرامون نیز در این مدل ها یافت می شود. چندین عامل خطرزای محیطی شناخته شده برای اوتیسم با موفقیت در جوندگان ایجاد شده است ، از جمله عفونت مادر و تجویز والپروات مادر. همچنین تعدادی مدل موش بر اساس انواع ژنتیکی مرتبط با اوتیسم یا اختلالات سندرمیک با ویژگی های اوتیسم در دست بررسی هستند. این مرور به طور خلاصه پیشرفتهای اخیر در این زمینه را نشان می دهد ، مدل‌های دارای اعتبار چهره و/یا سازه را برجسته می کند ، و پتانسیل تحقیقات پاتوژنز و پیشرفت اولیه را در جهت آزمایش بالینی درمانهای بالقوه ذکر می کند. در صورت امکان ، به جای مقالات اولیه ، به مرورها اشاره می شود(۱۷).

غنی سازی محیطی

غنی سازی محیطی شامل ایجاد تغییر در قفس حیوان یا یک محیط جستجوگری بود که فرصت های حسی، حرکتی، شناختی و بالقوه اجتماعی را فراهم می‌کرد. به این صورت که موش ها در قفس هایی با اندازه بزرگتر قرار می‌گیرند و تعدادی وسیله، مانند چرخهای گردان، قطعات چوب و مواد لازم برای لانه سازی، لوله پلاستیکی برای پنهان شدن و اسباب بازی، در داخل قفس فراهم می‌شود. آنها امکان انجام فعالیت های جستجوگری، بازی کردن با سایر موش ها و دیگر فعالیت ها را داشتند. حتی دسترسی به آب و غذا برای این موشها به نحوی بود که باید جهت دریافت آنها، به جستجو می‌پرداختند. چنین شرایطی شباهت بیشتری به نحوه زندگی جوندگان در محیطهای طبیعی داشت. محققان نشان دادند که تفاوت های قابل اندازه گیری بین مغز موش های ی که در قفسهای کوچک بودند در مقایسه با آنهايي که در قفس های غنی از انواع اسباب بازی ها بودند، وجود دارد. آنها پیشنهاد کردند که یک محیط غنی، وزن و سایز موش ها را افزایش می‌دهد و مغز آنها تعداد بیشتری از سلول ها، ارتباطات بین سلولهای عصبی قوی تری برای حمایت از این فعالیت مغزی افزایش یافته خواهد داشت.(۱۰) از آنجا که

مشخص شد محرومیت حسی و حرکتی نشانه های اوتیسم را افزایش می دهد، این فرضیه مطرح شد که تحریک حسی و حرکتی نیز میتواند این علائم را کاهش دهد. همراستا با پیشرفت دانش در حوزه اثربخشی غنی سازی در مدل های حیوانی، تلاش زیادی برای به کارگیری آن به عنوان درمانی برای اختلالات طیف اوتیسم در انسان انجام گرفت (۳۰).

در ایجاد مدل های حیوانی با ویژگی های اوتیسم مشکلات زیادی وجود دارد. اول، این اختلال در حال حاضر توسط مجموعه ای از ناهنجاری های اصلی رفتاری تعریف شده است نه نشانگرهای زیستی عینی. علاوه بر این، دو ویژگی اصلی، نقص در تعامل اجتماعی و ارتباطات، تنها در مطالعات جوندگان قابل تقریب است (۳۱) ثانیاً، اوتیسم ممکن است در واقع مجموعه ای از اختلالات رفتاری متمایز، با علل مختلف و پاتوژنز واگرا باشد (۳۲). استفاده از تعریف گسترده تر، اختلالات طیف اوتیسم (ASDs)، این مشکل را بیشتر می کند. سوم، ژنتیک اوتیسم پیچیده است، شامل ژن های نامزد متعدد، تغییرات شماره کپی (CNV) و اختلالات سندرمیک تک ز که علائم اوتیسم را نشان می دهد (۳۳). چهارم، در حال حاضر هیچ ویژگی بیماری شناختی اوتیسم وجود ندارد که بتوان آن را در حیوانات مورد سنجش قرار داد و بتوان از آن برای تشخیص "موش اوتیستیک" از "موش اسکیزوفرنی" (۳۴) استفاده کرد. علیرغم این موانع، تحقیقات حیوانات در سال های اخیر به سرعت پیشرفت کرده است، و زیرمجموعه ای از مدل های پیشنهادی متعدد بسیاری از ویژگی های مشخصه اوتیسم را نشان می دهد، حداقل همانطور که در حیوانات قابل سنجش است.

- 1) Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in cognitive sciences*, 8(1), 26-32.
- 2) Samadi, S. A., & McConkey, R. (2014). The impact on Iranian mothers and fathers who have children with an autism spectrum disorder. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(3), 243-254.
- 3) Jiujiias, M., Kelley, E., & Hall, L. (2017). Restricted, repetitive behaviors in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: A comparative review. *Child Psychiatry & Human Development*, 48(6), 944-959.
- 4) Zhang, R., Zhang, H. F., Han, J. S., & Han, S. P. (2017). Genes related to oxytocin and arginine-vasopressin pathways: associations with autism spectrum disorders. *Neuroscience bulletin*, 33(2), 238-246.
- 5) Divanbeigi, A., & Divanbeigi, A. (2015). A brief review on the causes of autism spectrum disorder. *Shefaye Khatam*, 3(1), 157-16.
- 6) AMIHAESEI, I. C., & Stefanachi, E. (2013). Autism, an overwhelming condition: history, etiopathogenesis, types, diagnosis, therapy and prognosis. *The Medical-Surgical Journal*, 117(3), 654-661.
- 7) Blake, J., Hoyme, H. E., & Crotwell, P. L. (2013). A brief history of autism, the autism/vaccine hypothesis and a review of the genetic basis of autism spectrum disorders. *South Dakota Medicine*.
- 8) Choque Olsson, N. (2016). *Social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder*. Inst för kvinnors och barns hälsa/Dept of Women's and Children's Health.
- 9) Hus, V., & Lord, C. (2014). The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(8), 1996-2012.
- 10) Lewis, D. A. (2002). The human brain revisited: opportunities and challenges in postmortem studies of psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 143-154.
- 11) Skefos, J., Cummings, C., Enzer, K., Holiday, J., Weed, K., Levy, E., ... & Bauman, M. (2014). Regional alterations in purkinje cell density in patients with autism. *PloS one*, 9(2), e81255.
- 12) Fatemi, S. H., Aldinger, K. A., Ashwood, P., Bauman, M. L., Blaha, C. D., Blatt, G. J., ... & Welsh, J. P. (2012). Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *The Cerebellum*, 11(3), 777-807.
- 13) Sajdel-Sulkowska, E. M., Xu, M., McGinnis, W., & Koibuchi, N. (2011). Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD). *The Cerebellum*, 10(1), 43-48.
- 14) Aali, S., AminYazdi, S. A., Abdekhodaei, M. S., Moharreri, F., & Ghanaei Chamanabad, A. (2014). The profile of functional emotional development of children with autism spectrum disorders from the perspective of developmental, individual differences (DIR), relationship-based approach. *International Journal of Pediatrics*, 2(4.1), 245-256.
- 15) Gazzaniga, M. S. (2009). *The cognitive neurosciences*. MIT press.

- 16) Patterson, P. H. (2011). Modeling autistic features in animals. *Pediatric research*, 69(8), 34-40.
- 17) Patterson, P. H. (2011). Modeling autistic features in animals. *Pediatric research*, 69(8), 34-40.
- 18) Carter, A. S., Davis, N. O., Klin, A., & Volkmar, F. R. (2005). Social development in autism.
- 19) Jobe, L. E., & White, S. W. (2007). Loneliness, social relationships, and a broader autism phenotype in college students. *Personality and individual differences*, 42(8), 1479-1489.
- 20) Sams, M. J., Fortney, E. V., & Willenbring, S. (2006). Occupational therapy incorporating animals for children with autism: A pilot investigation. *American Journal of Occupational Therapy*, 60(3), 268-274.
- 21) O'Haire, M. E. (2013). Animal-assisted intervention for autism spectrum disorder: A systematic literature review. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(7), 1606-1622.
- 22) Belzung, C., Leman, S., Vourc'h, P., & Andres, C. (2005). Rodent models for autism: a critical review. *Drug discovery today: Disease models*, 2(2), 93-101.
- 23) Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 261-280.
- 24) Shi, L., Smith, S. E., Malkova, N., Tse, D., Su, Y., & Patterson, P. H. (2009). Activation of the maternal immune system alters cerebellar development in the offspring. *Brain, behavior, and immunity*, 23(1), 116-123.
- 25) van Kooten, I. A., Hof, P. R., van Engeland, H., Steinbusch, H. W., Patterson, P. H., & Schmitz, C. (2005). Autism: neuropathology, alterations of the GABAergic system, and animal models. *International review of neurobiology*, 71, 1-26.
- 26) Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2010). Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Archives of neurology*, 67(4), 395-399.
- 27) Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural brain research*, 204(2), 313-321.
- 28) Rodier PM. Animal Model of Autism Based on Developmental Data. *Men Retard Dev Disab Res Rev*. 1996; 2(4): 249-56.
- 29) Zhang, Y., Xiang, Z., Jia, Y., He, X., Wang, L., & Cui, W. (2019). The Notch signaling pathway inhibitor Dapt alleviates autism-like behavior, autophagy and dendritic spine density abnormalities in a valproic acid-induced animal model of autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 94, 109644.
- 30) Divanbeigi, A., & Divanbeigi, A. (2015). A brief review on the causes of autism spectrum disorder. *Shfaye Khatam*, 3(1), 157-16.
- 31) Silverman, J. L., Yang, M., Lord, C., & Crawley, J. N. (2010). Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 490-502.
- 32) Constantino, J. N. (2011). The quantitative nature of autistic social impairment. *Pediatric research*, 69(8), 55-62.
- 33) Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2010). Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Archives of neurology*, 67(4), 395-399.

34) Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural brain research*, 204(2), 313-321.