

# Ανασκόπηση Review

## Η νευροβιολογία του αυτισμού

Σ. Κωτσόπουλος

*Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές, Μεσολόγγι*

Ψυχιατρική 2007, 18:225–238

**Σ**ημαντική είναι η πρόοδος που επιτελείται τα τελευταία χρόνια στην αναγνώριση των βασικών νευροβιολογικών χαρακτηριστικών του αυτισμού. Από τη σύγχρονη έρευνα προκύπτει ότι η παθολογία του αυτισμού συνίσταται σε διάχυτη κυτταροαρχιτεκτονική εκτροπή, η οποία αφορά στη φαιά και τη λευκή ουσία των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας με συνέπεια σοβαρή δυσλειτουργία στο συντονισμό των δικτύων του εγκεφάλου. Η εκτροπή είναι νευροαναπτυξιακή, δηλαδή συμβαίνει κατά τη διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου στη βρεφονηπιακή ηλικία. Η αιτιολογία του αυτισμού δεν είναι γνωστή, αν και σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις σημαντική θεωρείται η συμβολή γενετικών επιδράσεων. Αν και ο τρόπος δράσης των γενετικών επιδράσεων δεν είναι ακόμη γνωστός, υπάρχουν ενδείξεις εμπλοκής νευροαυξητικών και νευροάνοσων μηχανισμών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αυτισμός, νευροβιολογία, αναπτυξιακή εκτροπή, δυσλειτουργία.

## Εισαγωγή

Το νευροβιολογικό υπόστρωμα του αυτισμού έχει αρχίσει να ερευνάται εντατικά μόλις τα τελευταία χρόνια. Σημαντική ώθηση στην έρευνα για τον αυτισμό έχει δοθεί από τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους διερεύνησης του εγκεφάλου. Η έρευνα επιχειρεί να ερμηνεύσει τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία ο Kanner (1943)<sup>1</sup> περιέγραψε με περισσή ακρίβεια, δηλαδή: εξαιρετική υστέρηση στη λειτουργία της κοινωνικής αμοιβαιότητας του παιδιού, σοβαρό έλλειμμα στην ανάπτυξη του λόγου και της ομιλίας, στερεοτυπίες και εμμονές που ποικίλλουν. Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτελούν τον πυρήνα της διαταραχής, όπως έχει έκτοτε δειχθεί από πλήθος κλινικών και ερευνητικών μελετών. Εντούτοις, η υπόθεση του Kanner για την ψυχογενή ερμηνεία του αυτισμού, δηλαδή ότι η διαταραχή σχετίζεται με την «ψυχρή συμπεριφορά των γονέων» (1943, 1949),<sup>1,2</sup> δεν έχει επιβεβαιωθεί από την έρευνα. Αντίθετα, κατά τις ενδείξεις, ο αυτισμός αποτελεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή, η οποία επέρχεται κατά την περίοδο ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά τη βρεφονηπιακή ηλικία.

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις ογκομετρικές και παθολογοανατομικές μελέτες του εγκεφάλου των ατόμων με αυτισμό. Ερευνώνται επίσης οι λειτουργικές συνέπειες των παθολογικών ανωμαλιών στα δίκτυα του εγκεφάλου, ακολουθεί σύντομη αναφορά στους παράγοντες κινδύνου για αυτισμό και, τέλος, γίνεται ανασκόπηση των βιοχημικών συντελεστών που σύμφωνα με τις ενδείξεις διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του αυτισμού. Έμφαση δίνεται σε ευρήματα τα οποία προκύπτουν από συρροή παρατηρήσεων και όχι από μεμονωμένες μελέτες.

## Ογκομετρικές μελέτες

Η σύγχρονη έρευνα ουσιαστικά ξεκίνησε με την κλινική παρατήρηση ότι η περίμετρος της κεφαλής παιδιών με αυτισμό παρουσιάζει ταχεία αύξηση κατά τη βρεφονηπιακή ηλικία.<sup>3-5</sup> Δεδομένου ότι υπάρχει αντιστοιχία περιμέτρου κεφαλής με τον όγκο του εγκεφάλου, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στη διερεύνηση του προβλήματος της

διακύμανσης του όγκου του εγκεφάλου στο παιδί με αυτισμό.

Συστηματικές παρατηρήσεις του Courchesne και των συνεργατών του σε 48 αυτιστικά παιδιά από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 5 ετών έδειξαν ότι η περίμετρος της κεφαλής (όγκος εγκεφάλου), ενώ κατά τη γέννηση ήταν μικρότερη (25ο εκατοστημόριο) σε σχέση με υγιή νεογέννητα, άρχισε να παρουσιάζει επιταχυνόμενη αύξηση μεταξύ 1ου και 2ου μήνα και μέχρι το 14ο μήνα αυξήθηκε κατά μέσο όρο από το 25ο στο 84ο εκατοστημόριο. Η αρχική επιτάχυνση στην ανάπτυξη του όγκου της κεφαλής επιβραδύνθηκε μετά το 14ο μήνα και μετά το 4ο έτος δεν υπήρχε πλέον διακριτή διαφορά στο μέγεθος της κεφαλής του αυτιστικού παιδιού σε σχέση με άλλα παιδιά της ίδιας ηλικίας. Συμπεραίνεται, επομένως, ότι ο αυξημένος όγκος της κεφαλής δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού μετά το 4ο έτος της ηλικίας.<sup>6</sup> Η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου στο ανωτέρω δείγμα παιδιών, με εκτίμηση που έγινε με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οφειλόταν πρωτίστως σε αύξηση της λευκής ουσίας. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αύξηση της λευκής ουσίας στην παρεγκεφαλίδα (39%) και στα ημισφαίρια (18%), ενώ μικρότερη αύξηση διαπιστώθηκε στον όγκο της φαιάς ουσίας στα ημισφαίρια (12%).<sup>7</sup>

Δημοσιεύσεις από δύο πρόσφατα ερευνητικά προγράμματα έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα, με κάποιες διαφοροποιήσεις. Το πρώτο πρόγραμμα συνέκρινε την περίμετρο της κεφαλής 35 παιδιών με αυτισμό με αυτή 37 υγιών παιδιών και με τις κλίμακες περιμέτρου της κεφαλής του γενικού πληθυσμού. Στα παιδιά με αυτισμό διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερη περίμετρος κεφαλής από τη γέννηση μέχρι τις 2 εβδομάδες και σημαντικά μεγαλύτερη στους 10–12 μήνες. Τα παιδιά αυτά ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερα σε μήκος και βάρος, με έναρξη της αύξησης από τον 1ο–2ο μήνα. Μικρότερη περίμετρος της κεφαλής από τη γέννηση μέχρι τις 2 εβδομάδες και μεγαλύτερη περίμετρος στους 15–25 μήνες σχετιζόνταν με περισσότερα συμπτώματα, με πρωτεύοντα αυτά του ελλείμματος στην κοινωνική αμοιβαιότητα. Η συγκεκριμένη μελέτη εγείρει το ερώτημα της πιθανής σχέσης μεταξύ της επιτάχυνσης στην αύξηση

του όγκου του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη συνολικά του σώματος (μήκος και βάρος).<sup>8</sup>

Το δεύτερο ερευνητικό πρόγραμμα αφορούσε σε 28 νήπια (άρρενα) με αυτισμό και σε 8 με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό, τα οποία παρακολούθηθηκαν από τη γέννηση μέχρι την ηλικία των 36 μηνών. Τα παιδιά με αυτισμό παρουσίασαν τη χαρακτηριστική αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής τον πρώτο χρόνο, με το μέγιστο της αύξησης να σημειώνεται μεταξύ του 7ου και του 10ου μήνα. Στα παιδιά με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό δεν παρατηρήθηκε παρόμοια εξελικτική πορεία.<sup>9</sup> Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής προηγείται ή συμπίπτει χρονικά με την έναρξη των συμπτωμάτων του αυτισμού, ενώ η σχετική μείωση του ρυθμού αύξησης της περιμέτρου κατά το δεύτερο χρόνο συμπίπτει με την επιδείνωση των συμπτωμάτων.<sup>10</sup>

Η εγκυρότητα της κλινικής παρατήρησης που αφορά στην εκτροπή της αναπτυξιακής πορείας του εγκεφάλου των παιδιών με αυτισμό έχει επιβεβαιωθεί και με την ανάδειξη, με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), των ογκομετρικών διαφορών μεταξύ των εγκεφάλων 52 αυτιστικών αρρένων παιδιών ηλικίας 1,9–5,2 ετών και 15 παιδιών με τυπική ανάπτυξη ηλικίας 1,7–5,2 ετών. Η ανάλυση των μετρήσεων του όγκου της φαιάς και της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας, με τη στατιστική μέθοδο της διακριτικής ισχύος (discriminant function analysis), κατέταξε σωστά το 95,8% των αυτιστικών παιδιών και το 92,3% των παιδιών με τυπική ανάπτυξη.<sup>11</sup>

Με σκοπό τη διερεύνηση παιδιών με αυτισμό σε μεγαλύτερες ηλικίες, στις οποίες –όπως έχει ήδη αναφερθεί– δεν παρατηρείται πλέον διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου σε σχέση με άτομα χωρίς αυτισμό, ομάδα ερευνητών των Πανεπιστημίων Cambridge και Hong Kong μελέτησε 16 αυτιστικά παιδιά ηλικίας 8–14 ετών και ομάδα ελέγχου 17 παιδιών των ίδιων ηλικιών. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της «μαγνητικής τομογραφίας στοιχειωδών μονάδων ογκομετρικών διαφορών και συσχετίσεων» (voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations). Η σύγκριση έδειξε πληθώρα σημαντικών διαφορών

μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, στα άτομα με αυτισμό διαπιστώθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές (α) στον όγκο της φαιάς ουσίας, ο οποίος ήταν συνολικά μειωμένος ( $P < 0,005$ ), και (β) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, που εμφάνισε σημαντική αύξηση ( $P < 0,005$ ). Η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε κυρίως στα δίκτυα «μετωπιαίο-ραβδωτό», στο βρεγματικό λοβό και σε περιοχές του κροταφικού λοβού.<sup>12</sup>

Με τη χρήση απεικονιστικής μεθόδου, η ερευνητική ομάδα της Herbert παρατήρησε σε ομάδα 16 αυτιστικών παιδιών ηλικίας 7–11 ετών, σε σχέση με ομάδα ελέγχου 15 παιδιών της ίδιας ηλικίας, ότι δεν υπήρχε διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου των αυτιστικών παιδιών, ενώ διαπιστώθηκε σχετικά αυξημένος όγκος της λευκής ουσίας και μειωμένος όγκος του φλοιού και ειδικότερα του ιπποκάμπου αλλά και των αμυγδαλών.<sup>13</sup> Στο ίδιο δείγμα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική ασυμμετρία υπέρ του δεξιού λοβού στην περιοχή του μετωπιαίου λοβού pars opercularis (F30), η οποία στα αυτιστικά παιδιά ήταν κατά 27% μεγαλύτερη στο δεξιό ημισφαίριο ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν κατά 17% μεγαλύτερη στο αριστερό ημισφαίριο ( $P < 0,02$ ). Η περιοχή αυτή στο αριστερό ημισφαίριο περιλαμβάνει την έλικα του Broca, που αποτελεί κέντρο της έκφρασης του λόγου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η ατρακτοειδής έλικα (κοιλιακή επιφάνεια του κροταφικού λοβού) στο αριστερό ημισφαίριο ήταν μεγαλύτερη (20%) στα αυτιστικά παιδιά, ενώ στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε αύξηση κατά 6% ( $P < 0,02$ ) στο δεξιό ημισφαίριο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην ατρακτοειδή έλικα γίνεται η αναγνώριση του προσώπου και βλάβη σ' αυτή συνεπάγεται προσωποαγνωσία.<sup>14</sup> Συμπερασματικά, στις περιοχές του φλοιού που περιλαμβάνουν την έλικα του Broca και τη σφηνοειδή έλικα υπήρχε αναστροφή της ασυμμετρίας, η οποία στην ομάδα ελέγχου ήταν υπέρ του αριστερού ημισφαιρίου στην πρώτη (έλικα του Broca) και υπέρ του δεξιού στη δεύτερη (ατρακτοειδή έλικα). Τονίζεται η συσχέτιση των περιοχών αυτών στο αυτιστικό παιδί (α) με τη δυσλειτουργία του λόγου και της ομιλίας και (β) με τη δυσχέρεια στην αναγνώριση της φυσιογνωμίας και της έκφρασης του προσώπου, λειτουργίες που κατά τις ενδείξεις

επιτελούνται στη σφηνοειδή έλικα με τη συμβολή και των αμυγδαλών.<sup>15</sup>

Όπως έδειξε μελέτη με MRI, από τα βασικά γάγγλια, ο κερκοφόρος πυρήνας εμφάνιζε αυξημένο όγκο σε παιδιά, εφήβους και νεαρά ενήλικα άτομα με αυτισμό. Ο πυρήνας αυτός πιθανόν σχετίζεται με τις επαναληπτικές και στερεότυπες συμπεριφορές, που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του αυτισμού.<sup>16</sup>

Μετα-αναλυτική αξιολόγηση από ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Εδιμβούργου 46 ογκομετρικών ερευνητικών προγραμμάτων που δημοσιεύθηκαν από το 1984 μέχρι το Νοέμβριο του 2006 επιβεβαίωσε ότι, κατά τη νηπιακή τους ηλικία παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν αύξηση του όγκου του εγκεφάλου, η οποία αφορά στα ημισφαίρια και στην παρεγκεφαλίδα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου του κερκοφόρου πυρήνα και μείωση του όγκου του μεσολοβίου. Το μέγεθος των αμυγδαλών παρουσίαζε διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε μικρή ηλικία οι αμυγδαλές ήταν διογκωμένες, ενώ σε μεταγενέστερη ηλικία η διογκωση δεν ήταν πλέον εμφανής. Κατά τους συγγραφείς, οι διαφορές στα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ερευνητικών προγραμμάτων οφείλονταν κυρίως στις διαφορές ηλικιών και σε κλινικώς ανομοιογενείς πληθυσμούς υποκειμένων (π.χ. διαφορετικός βαθμός βαρύτητας συμπτωμάτων, νοητική καθυστέρηση).<sup>17</sup>

Η ερευνητική ομάδα του Courchesne, σε πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συγκέντρωσε επιπλέον ενδείξεις για την πρώιμη αύξηση του όγκου του εγκεφάλου, η οποία εικάζεται ότι οφείλεται σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των νευρώνων.<sup>18</sup> Η έναρξη της εκτροπής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του αυτιστικού παιδιού πιθανόν αρχίζει πριν από την 28η-30ή εβδομάδα, κατά το εμβρυϊκό στάδιο της ανάπτυξης, όπως έχουν δείξει παρατηρήσεις επί των νευρώνων Purkinje της παρεγκεφαλίδας. Οι νευρώνες Purkinje παρουσιάζουν χαρακτηριστική μείωση του αριθμού των στον εγκέφαλο του αυτιστικού ατόμου, η οποία φαίνεται ότι συμβαίνει πριν από την 28η-30ή εβδομάδα της κύησης.<sup>19,20</sup>

Πρόσφατη επιδημιολογικού τύπου μελέτη 53 παιδιών με αυτισμό στην Ολλανδία δεν επιβεβαίωσε την αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής. Στα παιδιά αυτά αξιολογήθηκε η περίμετρος κεφαλής και το μήκος σώματος. Παρατηρήθηκε επιτάχυνση στην αύξηση του μήκους του σώματος αλλά όχι διαφορά στην περίμετρο κεφαλής σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν απορρύθμιση της ανάπτυξης γενικότερα παρά απορρύθμιση της ανάπτυξης του εγκεφάλου.<sup>21</sup> Υπενθυμίζεται ότι συσχέτιση μεταξύ όγκου του εγκεφάλου και μήκους του σώματος στο παιδί με αυτισμό έχει αναφερθεί και από άλλη μελέτη.<sup>8</sup>

### Κυτταρικές ανωμαλίες

Οι μελέτες της ιστοπαθολογίας εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό είναι ελάχιστες. Σε μια τέτοιου τύπου μελέτη 6 εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό, από τους Bailey et al, βρέθηκαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του φλοιού οι οποίες ποίκιλαν από εγκέφαλο σε εγκέφαλο, δηλαδή περιοχές αυξημένης πάχυνσης του φλοιού, μεγάλη πυκνότητα νευρώνων, νευρώνες στη μοριώδη (molecular) στιβάδα, αποδιοργάνωση νευρώνων, ασαφή όρια μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας, νευρωνικές ετεροτυπίες και ύπαρξη μοναχικών νευρώνων στη λευκή ουσία. Στον προμήκη μυελό, σε τρεις εγκεφάλους παρατηρήθηκαν δυσπλασίες στις κατώτερες ελαίες και έκτοπα κύτταρα των ελαίων σε δύο επιπλέον εγκεφάλους. Στην εσωτερική στιβάδα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και στους 6 εγκεφάλους παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των κυττάρων Purkinje. Οι αμυγδαλές ερευνήθηκαν μόνο σε έναν εγκέφαλο, στον οποίο δεν διαπιστώθηκαν ανωμαλίες.<sup>22</sup>

Η μείωση των κυττάρων Purkinje δεν αποτελεί χαρακτηριστικό του αυτισμού, γιατί συμβαίνει σε κάθε σοβαρή προσβολή του εγκεφάλου, π.χ. ανοξία, τοξική επίδραση. Η σημασία των κυττάρων αυτών στην κλινική έκφραση του αυτισμού δεν έχει καθοριστεί.<sup>19</sup> Κάθε κύτταρο έχει μέχρι 200.000 δενδριτικές συνάψεις με τα κύτταρα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας. Οι νευράξονες των κυττάρων αυτών καταλήγουν στους εν τω βάθει πυρήνες της παρε-

γκεφαλίδας, κυρίως στον οδοντωτό πυρήνα, όπου ασκούν ανασταλτική δράση.

Η κυτταροαρχιτεκτονική των νευρώνων του φλοιού ερευνήθηκε σε παθολογοανατομική μελέτη τριών επιλεγμένων περιοχών (Brodmann 9 του προμετωπιαίου φλοιού και 21 και 22 του κροταφοβρεγματικού φλοιού), σε εγκεφάλους εννέα ατόμων με αυτισμό ηλικίας 5–28 ετών (μέση ηλικία 12 έτη) και ίσο αριθμό μαρτύρων μέσης ηλικίας 14 ετών. Επίκεντρο του ενδιαφέροντος των ερευνητών ήταν οι μικροστήλες των κυττάρων της στιβάδας III. Τα κύτταρα της στιβάδας III στο φυσιολογικό εγκέφαλο διατάσσονται σε στήλες που χωρίζονται από λευκή ουσία, η οποία αποτελείται από τους νευράξονες. Στους εγκεφάλους των αυτιστικών ατόμων παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στις μικροστήλες. Συγκεκριμένα, οι στήλες ήταν πολυαριθμότερες, μικρότερες και λιγότερο συμπαγείς. Υπήρχαν επίσης ανωμαλίες στις οριζόντιες αποστάσεις μεταξύ των στηλών. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στους εγκεφάλους των ατόμων με αυτισμό υπάρχουν χαρακτηριστικές ανωμαλίες στις μικροστήλες των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών.<sup>23</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν πρόσφατες μελέτες των αμυγδαλών και των κερκοφόρων πυρήνων, για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις εμπλοκής στον αυτισμό. Οι αμυγδαλές εικάζεται ότι εκτιμούν ταχύτατα το κοινωνικό νόημα των προσλαμβανόμενων μηνυμάτων και καθορίζουν το συναίσθημα (emotion) της αντίδρασης, π.χ. αποτελεί απειλή, είναι ευχάριστο κ.λπ. Κλινική μελέτη περιστατικού με σοβαρή ανατομική βλάβη των αμυγδαλών έδειξε πλήρη απουσία βλεμματικής επαφής με το συνομιλητή. Στην ομιλία, η προσοχή επικεντρωνόταν στο στόμα του ομιλητή.<sup>24</sup> Το ερώτημα που τίθεται είναι αν η αποφυγή της βλεμματικής επαφής του ατόμου με αυτισμό οφείλεται σε δυσλειτουργία των αμυγδαλών. Μια σειρά ερευνητικών προγραμμάτων έχουν παρουσιάσει ενδείξεις μορφολογικών διαφορών των αμυγδαλών μεταξύ παιδιών με αυτισμό και ομάδων ελέγχου. Παθολογοανατομική μελέτη των αμυγδαλών σε εγκεφάλους 9 ατόμων με αυτισμό, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου, έδειξε λιγότερους νευρώνες συνολικά και ειδικότερα στους «πλάγιους» πυρήνες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο

μέγεθος των νευρώνων. Οι συγγραφείς, λαμβάνοντας υπόψη και τα δεδομένα προηγούμενων απεικονιστικών μελετών, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι αμυγδαλές φαίνεται να ακολουθούν ανώμαλη αναπτυξιακή πορεία από τη βρεφική ηλικία, με αρχική αύξηση του όγκου τους και τελικά μείωση των νευρώνων τους αλλά όχι συνολικά του όγκου.<sup>25</sup>

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αμυγδαλών δεν συμπίπτουν πάντα με αυτά των απεικονιστικών μελετών του όγκου τους. Όπως έχει ήδη αναφερθεί (μετα-αναλυτική αξιολόγηση 46 ερευνητικών προγραμμάτων),<sup>17</sup> ο όγκος των αμυγδαλών στα άτομα με αυτισμό ποικίλλει με την ηλικία, δηλαδή είναι αυξημένος σε μικρή ηλικία ενώ σε μεταγενέστερες ηλικίες δεν υπάρχουν εμφανείς διαφορές. Συμβατά με τις ανωτέρω παρατηρήσεις υπήρξαν τα αποτελέσματα απεικονιστικής μελέτης (MRI) σε παιδιά με αυτισμό (7,5–12,5 ετών), όπου διαπιστώθηκε ότι ο όγκος των αμυγδαλών και του ιπποκάμπου ήταν αυξημένος. Σε εφήβους όμως με αυτισμό (12,7–18,5 ετών) ο όγκος των αμυγδαλών δεν ακολουθούσε τη φυσιολογική αύξηση σύμφωνα με την ηλικία, ενώ ο όγκος του ιπποκάμπου εξακολουθούσε να ανευρίσκεται αυξημένος.<sup>26</sup> Εντούτοις, άλλη μελέτη αυτιστικών παιδιών (7–11 ετών) με MRI έδειξε μειωμένο όγκο των αμυγδαλών καθώς και του ιπποκάμπου.<sup>12</sup> Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλης MRI μελέτης 54 αρρένων με αυτισμό (8–25 ετών), στην οποία διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος όγκος των αμυγδαλών, που σχετιζόταν ( $P < 0,03$ ) με βραδύτητα στη διάκριση συναισθήματος από ουδέτερη έκφραση στο πρόσωπο και αποφυγή βλεμματικής επαφής.<sup>27</sup> Οι διαφορές στα ευρήματα μεταξύ των απεικονιστικών μελετών εικάζεται ότι οφείλονται στην ανομοιογένεια των δειγμάτων των υποκειμένων, στη βαρύτητα των συμπτωμάτων του αυτισμού και στο βαθμό νοητικής υστέρησης.<sup>17</sup>

### **Λευκή ουσία: Διακοπή σε νευρωνικά δίκτυα**

Η διερεύνηση της ιστολογικής υφής της λευκής ουσίας με «μαγνητική τομογραφία σημάτων εντός των νευραξόνων» (diffusion tensor imaging) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από τη απεικονιστική αυτή μέθοδο έχει προκύψει μια σύνθετη μεταβλητή, η «ανισοτροπία» (fractional anisotropy),

η οποία αντιπροσωπεύει μικροκατασκευαστικά χαρακτηριστικά νευρωνικών ινών, όπως διάμετρο και πυκνότητα των ινών, εμμύελωση και συνοχή δικτύων. Η «ανισοτροπία» αξιολογεί την ωρίμανση και λειτουργικότητα των νευραξόνων. Χαμηλές τιμές σημαίνουν ελαττωματική λειτουργικότητα.

Μελέτη σε 16 παιδιά και εφήβους, 7 με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας και 9 με τυπική ανάπτυξη (ομάδα ελέγχου), έδειξε στα άτομα με αυτισμό χαμηλές τιμές στην «ανισοτροπία» σε διάφορες περιοχές της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε χαμηλή «ανισοτροπία» στη λευκή ουσία που εφάπτεται σε περιοχές όπου επιτελούνται κοινωνικο-γνωστικές λειτουργίες, όπως επεξεργασία βλέμματος και έκφρασης, επίγνωση νοητικών καταστάσεων και «θεωρία του νου» (ατρακτοειδής έλικα, ανώτερη κροταφική αύλακα, πρόσθια περιοχή έλικας προσαγωγίου, αμυγδαλές, μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο λοβό). Γενικά, διαπιστώθηκαν διακοπές των νευρωνικών δικτύων επικοινωνίας μεταξύ δομών που φέρουν το άτομο σε επαφή με το κοινωνικό περιβάλλον και άλλων περιοχών των ημισφαιρίων, με συνέπεια την αποδιοργάνωση της επεξεργασίας των πληροφοριών που σχετίζονται με τον κοινωνικό βίο του ατόμου.<sup>28</sup>

Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει σημαντική μείωση της «ανισοτροπίας» σε περιοχές των κροταφικών λοβών,<sup>29</sup> στο μεσολόβιο και στην εσωτερική κάψα σε άτομα με αυτισμό μεγαλύτερης ηλικίας.<sup>30</sup> Επίσης, χαμηλή «ανισοτροπία» στο μεσολόβιο βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλή επίδοση στις πρακτικές δοκιμασίες των tests.<sup>31</sup> Συνολικά, οι μελέτες της «ανισοτροπίας» ερμηνεύονται ως ένδειξη διακοπής των νευρωνικών δικτύων.

### **Δυσλειτουργία δικτύων**

Η λειτουργία των νευρωνικών δικτύων έχει αποτελέσει αντικείμενο πρόσφατων μελετών με τη χρήση fMRI σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας. Μελέτη σε 57 άτομα με αυτισμό και σε 57 ομάδας ελέγχου, σε περίοδο ηρεμίας, έδειξε ομοιότητες μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στις περιοχές και στην ένταση της δραστηριοποίησης. Κατά την επιτέλεση όμως γνωστικών δραστηριοτήτων παρατηρήθηκε στα αυτιστικά άτομα μειωμένος

συγχρονισμός μεταξύ προσθίων-οπισθίων περιοχών του εγκεφάλου.<sup>32</sup> Στο ίδιο δείγμα ατόμων έγινε μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών (executive functions) με τη δοκιμασία "Tower of London". Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας έδειξαν μειωμένο συγχρονισμό μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών και δραστηριοποίηση μικρότερων περιοχών του μεσολοβίου που συνδέουν τις περιοχές αυτές μεταξύ των ημισφαιρίων. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα των μελετών τους είναι σύμφωνα με την υπόθεση ότι η κύρια λειτουργική ανωμαλία στον αυτισμό έγκειται στη μείωση των λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ περιοχών του φλοιού.<sup>33</sup> Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε με fMRI τη μνήμη εργασίας (working memory) με τη χρήση φωτογραφιών προσώπων. Η μελέτη έδειξε στα άτομα με αυτισμό, σε σχέση με ομάδα ελέγχου, μικρότερη δραστηριοποίηση στην κατώτερη αριστερή προμετωπιαία και δεξιά οπίσθια κροταφική περιοχή, όπως και διαφορές στη δραστηριοποίηση στην ατρακτοειδή έλικα. Συμπεραίνεται ότι στο άτομο με αυτισμό η ανάλυση των χαρακτηριστικών του προσώπου γίνεται συνολικά σαν αυτό να είναι αντικείμενο και όχι σύμφωνα με το νόημα της έκφρασης.<sup>34</sup>

Εξηγώντας τη δυσλειτουργία των δικτύων, η ερευνητική ομάδα του Courchesne<sup>17</sup> προτείνει ότι η μεγάλη αύξηση των νευρώνων, στην οποία οφείλεται η διόγκωση του εγκεφάλου, έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη ελαττωμάτων στο νευρωνικό σχεδιασμό και τη δημιουργία συνδέσεων. Δημιουργούνται, δηλαδή, υπερβάλλουσες τοπικές και μικρής απόστασης φλοιικές συνδέσεις, οι οποίες εμποδίζουν την ανάπτυξη και λειτουργία των ευρύτερων και μακράς απόστασης συνδέσεων μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Παρόμοιες υποθέσεις προτείνουν και οι Minshew και Williams,<sup>35</sup> οι οποίοι υποστηρίζουν ότι ο αυτισμός αποτελεί διαταραχή του συνειρμικού φλοιού. Ειδικότερα, κατά την άποψή τους, πρόκειται για διαταραχή που αφορά στις εντός του ημισφαιρίου συνδέσεις, αλλά και σε αυτές περισσότερο γειτονικών μεταξύ τους περιοχών του φλοιού.

Η υπόθεση ότι το βασικό έλλειμμα στον αυτισμό οφείλεται σε διακοπές δικτύων και έλλειψη συντονισμού μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου παρά σε

εστιακές βλάβες φαίνεται ελκυστική, απαιτείται όμως περαιτέρω διερεύνηση ώστε να αναδειχθούν τα ειδικά χαρακτηριστικά του αυτισμού στον τομέα της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας σε σχέση με άλλες διαταραχές της παιδικής ηλικίας, π.χ. διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα, δυσλεξία, γιατί και σ' αυτές έχουν παρατηρηθεί δυσλειτουργίες δικτύων.<sup>36</sup>

### Κατοπτρικοί νευρώνες

Πρόσφατα, έχει υπάρξει έντονο ενδιαφέρον για πιθανή σχέση του αυτισμού με δυσλειτουργία των κατοπτρικών νευρώνων. Την ύπαρξη και λειτουργία των νευρώνων αυτών ερεύνησαν σε πιθήκους οι Rizzolatti et al στο Πανεπιστήμιο της Πάρμας τη δεκαετία του 1990. Στη συνέχεια, οι λειτουργίες των νευρώνων αυτών μελετήθηκαν και στον άνθρωπο. Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου, καθώς και όταν το ίδιο εκτελεί τις ίδιες πράξεις. Οι νευρώνες αυτοί στον άνθρωπο εντοπίζονται στις κατώτερες περιοχές των μετωπιαίων και βρεγματικών λοβών, στην πρόσθια περιοχή της έλικας του προσαγωγίου και στη νήσο του Riel (insula). Η έρευνα της λειτουργίας των κατοπτρικών νευρώνων έγινε αρχικά με τη χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογράφου. Η ενεργοποίηση των νευρώνων αυτών στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καθίσταται έκδηλη με την υποχώρηση (suppression) του κύματος wu.<sup>37</sup> Τελευταίως, η δραστηριότητα των κατοπτρικών νευρώνων μελετάται και με fMRI. Έτσι, μελέτη αυτιστικών παιδιών με τη χρήση fMRI έδειξε απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (pars opercularis).<sup>38</sup>

Δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις της –περιορισμένης– βιβλιογραφίας για τη σχέση του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων με τον αυτισμό καταλήγουν σε σχεδόν ταυτόσημα συμπεράσματα. Το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων θεωρείται ότι εξασφαλίζει στο άτομο έναν απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργαστεί μέσα από το ίδιο σύστημα και με τη διαδικασία εσωτερικής απομίμησης (simulation) τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομί-

μηση δίνει τη δυνατότητα στο άτομο να προβλέπει τις προθέσεις του άλλου ατόμου (θεωρία του νου). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη της μίμησης, της «θεωρίας του νου», της ενσυναίσθησης και της γλώσσας και εικάζουν ότι η δυσλειτουργία του ευθύνεται για το κοινωνικό και επικοινωνιακό έλλειμμα των ατόμων του αυτιστικού φάσματος.<sup>39,40</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι η ενσυναίσθηση σχετίζεται άμεσα με ενεργοποίηση κατοπτρικών νευρώνων, π.χ. νευρώνες των προσθίων περιοχών της νήσου του Riel και της έλικας του προσαγωγίου ενεργοποιούνται σε περίπτωση πόνου αλλά και όταν το άτομο παρατηρεί κάποιον που πονάει,<sup>41</sup> ή άτομα που βαθμολογούνται υψηλά σε κλίμακα ενσυναίσθησης ενεργοποιούν το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων περισσότερο έντονα.<sup>42</sup> Εικάζεται ότι η λειτουργία των νευρώνων αυτών δεν καθορίζεται αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες ούτε παραμένει αμετάβλητη από τη στιγμή που αποκτήθηκε. Αποκτάται και διατηρείται με οπτικο-κινητική μάθηση.<sup>43</sup>

Ωστόσο, πειραματική μελέτη έχει θέσει υπό αμφισβήτηση μια γενική θεωρία ελλείμματος στη μίμηση και συνολικά του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων στα παιδιά με αυτισμό. Συγκεκριμένα, 25 παιδιά με αυτισμό (4,5–12,9 ετών) και 31 παιδιά ομάδας ελέγχου (3,1–5,4 ετών) με τυπική ανάπτυξη, που είχαν την ίδια λεκτική νοητική ηλικία, εξετάστηκαν σε τέσσερις δοκιμασίες αναπαράστασης πράξεων και σε μία δοκιμασία «θεωρίας του νου». Και οι δύο ομάδες παιδιών έδειξαν την ίδια τάση μίμησης στόχων του ενήλικα, μίμησης κατοπτρικά και μίμησης σύλληψης σε δοκιμασίες που απαιτούσαν προγραμματισμό. Όλες οι δοκιμασίες μίμησης και αναγνώρισης χειρονομίας που χρησιμοποιήθηκαν είναι γνωστό ότι εξαρτώνται από το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων στον ενήλικα. Στα παιδιά με αυτισμό δεν διαπιστώθηκαν ελλείμματα στις δοκιμασίες αυτές, βρέθηκε όμως έλλειμμα σε δοκιμασίες «θεωρίας του νου». Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι διαφορετικοί τύποι μίμησης και κατανόησης πράξεων απαιτούν τη δραστηριοποίηση πολλαπλών συστημάτων του εγκεφάλου και ότι η ικανότητα της κατανόησης και μίμησης των στόχων

των κινήσεων των χεριών είναι ανέπαφη στο παιδί με αυτισμό.<sup>44</sup>

## **Αιτιολογία-Παθογένεση**

### **Γενετικές επιδράσεις**

Η σύγχρονη άποψη για την αιτιολογία του αυτισμού αναγνωρίζει ως σημαντικές τις γενετικές επιδράσεις. Σταθμός στη διερεύνηση των γενετικών επιδράσεων υπήρξε η μελέτη των Folstein και Rutter σε 21 ζεύγη διδύμων, η οποία στους μονωογενείς διδύμους ανέδειξε νοσηρότητα και των δύο σε ποσοστό 36%, ενώ στους διωογενείς σε ποσοστό 0%.<sup>45</sup> Εξίσου σημαντική ήταν και η διαπίστωση ότι η συχνότητα του αυτισμού είναι 75-100 φορές μεγαλύτερη μεταξύ των αδελφών αυτιστικών ατόμων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>46</sup> Συνοψίζοντας τις μελέτες για τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία του αυτισμού, ο Rutter καταλήγει ότι η γενετική επιβάρυνση υπερβαίνει το 90%.<sup>47</sup> Οι παρατηρήσεις που αφορούν στη γενετική επιβάρυνση οδηγούν στην υπόθεση της εμπλοκής περισσοτέρων του ενός γονιδίων που δρουν συνεργικά. Η γενετική επιβάρυνση υποδηλώνεται και από την ύπαρξη ήπιων χαρακτηριστικών αυτιστικού τύπου σε ορισμένους γονείς αυτιστικών παιδιών, τα οποία αναφέρονται ως «ευρύτερος αυτιστικός φαινότυπος». Χαρακτηριστικά του «ευρύτερου αυτιστικού φαινότυπου» έχουν παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό (7,5%) γονέων και αδελφών, όπως έδειξε μελέτη 3095 συγγενών αυτιστικών ατόμων.<sup>48</sup>

Στο επίπεδο της μοριακής γενετικής, η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη σύνδεσης (linkage scan), σε 1168 οικογένειες με δύο τουλάχιστον άτομα με αυτισμό, εντόπισε στο χρωμόσωμα 11 γενετικό τόπο (11p12-p13) που σχετίζεται με νευρεξίνες (neurexins) και νευρολιγίνες (neuroligins), οι οποίες εμπλέκονται στη γλουταματεργική συναπτογένεση. Φαίνεται λοιπόν ότι γονίδια που σχετίζονται με τη γλουταμάτη είναι υποψήφια για περαιτέρω διερεύνηση ως σχετιζόμενα με τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος.<sup>49</sup>

### **Άλλοι παράγοντες κινδύνου**

Δύο επιδημιολογικές μελέτες από τη Δανία, οι οποίες διενεργήθηκαν παράλληλα, ανέδειξαν και

άλλους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αυτισμού. Στην πρώτη μελέτη, 943.664 παιδιά κάτω των 10 ετών παρακολουθήθηκαν από το 1994 μέχρι το 2001 και από αυτά 818 παρουσίασαν αυτισμό. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου ήταν η ύπαρξη αδελφών με αυτισμό ή σύνδρομο Asperger. Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος ήταν διπλάσιος αν η μητέρα έπασχε από διαγνωσμένη ψυχιατρική διαταραχή.<sup>50</sup> Στη δεύτερη μελέτη, παρακολουθήθηκαν όλα τα παιδιά που γεννήθηκαν στη χώρα αυτή από το 1972 μέχρι το τέλος του 1999. Συνολικά, 698 παιδιά διαγνώστηκαν ως αυτιστικά. Το κάθε αυτιστικό παιδί συγκρίθηκε με 25 παιδιά-μάρτυρες. Οι παράγοντες κινδύνου που διαπιστώθηκαν ήταν πρωτίστως περιγεννητικοί, δηλαδή: ισχιακή προβολή, χαμηλός δείκτης Apgar στα 5 min, χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, εγκυμοσύνη συντομότερη των 35 μηνών. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι παράγοντες που έδρασαν κατά τη διάρκεια της κύησης πιθανόν να ήταν αυτοί που συνέβαλαν στα περιγεννητικά προβλήματα. Ως παράγοντας κινδύνου αναδείχθηκαν επίσης ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, κατάθλιψη ή άλλη) στους γονείς. Οι περιγεννητικοί παράγοντες και οι ψυχιατρικές διαταραχές έδρασαν ανεξάρτητα.<sup>51</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι –στα πρόωρα βρέφη– παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση νευροαναπτυξιακής διαταραχής, στην οποία περιλαμβάνεται και ο αυτισμός, αποτελεί και η αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα, όπως έδειξε η παρακολούθηση 102 περιστατικών.<sup>52</sup>

### **Νευροανοσιακή αντίδραση**

Πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει ενδείξεις ότι στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο νευροανοσιακοί μηχανισμοί, χωρίς εντούτοις να έχει μέχρι σήμερα προταθεί κάποια έγκυρη σύνθεση των ποικίλων ευρημάτων, που να ερμηνεύει τη σχέση των μηχανισμών αυτών με τον αυτισμό. Οι ενδείξεις είναι παθολογοανατομικές και ανοσοβιολογικές. Παθολογοανατομική μελέτη των εγκεφάλων 11 αυτιστικών ατόμων (7-44 ετών) και 6 μαρτύρων (7-46 ετών) έδειξε συρροή παθολογικών ευρημάτων ενδεικτικών πρωτογενούς νευροανοσιακής αντίδρασης (innate neuroimmune reactions) της νευρογλοίας, η οποία χαρακτηρίζο-



ταν από δραστηριοποίηση της μικρογλοίας και της αστρογλοίας στο φλοιό, στη λευκή ουσία και στην παρεγκεφαλίδα. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, η δραστηριοποίηση της νευρογλοίας αποτελεί ένδειξη «κυτταρικής αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος που δυσλειτουργεί». Η δραστηριοποίηση της νευρογλοίας δεν θεωρείται προσαρμοστική ανοσοβιολογική αντίδραση. Προσαρμοστική θα ήταν η αντίδραση με αύξηση των λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων. Επιπλέον, στην ανωτέρω μελέτη παρατηρήθηκαν (α) στον ιστό του δείγματος εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων και (β) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 6 ζώντων αυτιστικών παιδιών 3–10 ετών, κυτταροκίνες που είναι συμβατές με την ανοσοβιολογική αντίδραση της νευρογλοίας στους εγκεφάλους όπου παρατηρήθηκαν οι παθολογοανατομικές διαταραχές.<sup>53</sup> Στη βιβλιογραφία δεν ανευρίσκεται παρόμοιο ερευνητικό πρόγραμμα που να επιβεβαιώνει τα ανωτέρω ευρήματα.

Οι ανοσοβιολογικές μελέτες προσεγγίζουν το πρόβλημα από διαφορετική σκοπιά. Η πιθανή εμπλοκή του ανοσοβιολογικού συστήματος στον αυτισμό ερευνήθηκε σε ομάδα 20 αυτιστικών παιδιών, σε σύγκριση με ίσο αριθμό παιδιών ομάδας ελέγχου (ηλικίες από 3–11 ετών). Στη μελέτη διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές της κυτταροκίνης Th2 χωρίς τη ρυθμιστική αύξηση της IL-10, γεγονός που –κατά τους ερευνητές– υποδηλώνει την ύπαρξη προβλήματος στο ρυθμιστικό ανοσοβιολογικό μηχανισμό σε άτομα με αυτισμό.<sup>54</sup> Σύγκριση ανοσοβιολογικών δεικτών μεταξύ αυτιστικών παιδιών και αδελφών τους χωρίς αυτισμό καθώς και με ομάδα ελέγχου έδειξε την παρουσία αυτοάνοσης αντίδρασης στα αυτιστικά παιδιά, με εντόπιση στα βασικά γάγγλια, το μετωπιαίο λοβό, την έλικα του προσαγωγίου και την παρεγκεφαλίδα.<sup>55</sup> Επίσης, αυτοαντισώματα κατά του εγκεφάλου (θαλάμου και υποθαλάμου) ανιχνεύθηκαν συχνότερα στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό προσχολικής ηλικίας σε σχέση με παιδιά φυσιολογικής ανάπτυξης.<sup>56</sup> Αντισώματα κατά του εγκεφάλου, τα οποία εικάζεται ότι ήταν ενεργά κατά την εγκυμοσύνη, ανιχνεύθηκαν σε μητέρες αυτιστικών παιδιών 2–18 χρόνια μετά τη γέννηση του παιδιού.<sup>57</sup> Μελέτη με επίκεντρο ενδιαφέροντος την περίμετρο της κεφαλής διαπίστωσε συσχέτιση περιμέτρου κεφαλής με θετικό ιστορικό αλλεργικών/

ανοσοβιολογικών διαταραχών στα άτομα με αυτισμό και σε πρώτου βαθμού συγγενείς.<sup>58</sup> Ωστόσο, δεν είναι ακόμα γνωστό αν οι ανοσοβιολογικοί δείκτες στους οποίους έγινε αναφορά είναι ειδικοί του αυτισμού.

### **Αναπτυξιακοί παράγοντες του εγκεφάλου**

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί πρόσφατα στη μελέτη των αναπτυξιακών παραγόντων οι οποίοι ρυθμίζουν το βηματισμό στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και εικάζεται ότι δυσλειτουργούν στην περίπτωση του αυτισμού. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν στη μετανάστευση των νευρώνων στις τελικές τους θέσεις, στην εγκατάσταση των δικτύων και στην ενεργοποίηση των συνάψεων. Οι αυξητικοί παράγοντες που ερευνώνται εντατικά είναι η σεροτονίνη, ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF (brain-derived neurotrophic factor), οι νευρολιγίνες (neuroligines) και η πρωτεΐνη reelin. Ο καθένας από αυτούς θα εξεταστεί συνοπτικά στη συνέχεια. Εκτός από τους ανωτέρω, τρεις επιπλέον παράγοντες έχουν ερευνηθεί και σχετιστεί με αυτισμό σε ενήλικες από ομάδα ερευνητών του Ιαπωνικού Πανεπιστημίου Hamamatsu. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας EGF (epidermal growth factor),<sup>59</sup> ο μεταπλαστικός αυξητικός παράγοντας TGF-beta1 (transforming growth factor-beta 1)<sup>60</sup> και το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecule).<sup>61</sup> Οι παράγοντες EGF και TGF-beta1 βρέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στα άτομα με αυτισμό σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Ο παράγοντας PECAM-1 σχετίζεται με το ανοσοβιολογικό σύστημα.

### **Σεροτονίνη**

Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στο αίμα (αιμοπετάλια) έχουν παρατηρηθεί σταθερά σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με αυτισμό (32%) και έχει σχετικώς καθιερωθεί ο όρος «υπερσεροτονιναιμία του αυτισμού».<sup>62</sup> Η υπερσεροτονιναιμία εικάζεται ότι προϋπάρχει των παθολογικών εκδηλώσεων του αυτισμού και ότι είναι συνέπεια γονιδιακής εκτροπής.<sup>63</sup> Έχει υποθεθεί ότι κατά το εμβρυϊκό στάδιο ανάπτυξης και πριν αναπτυχθεί ο φραγμός αίματος-

εγκεφάλου η σεροτονίνη εισέρχεται σε αυξημένα επίπεδα στον εγκέφαλο εκτρέποντας τη φυσιολογική ανάπτυξη και προκαλώντας απώλεια υποδοχέων σεροτονίνης. Με το τρόπο αυτόν πιθανόν γίνεται η έναρξη της δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος.<sup>64</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη που παράγεται από το ίδιο τον εγκέφαλο αποτελεί οδηγό για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργάνου αυτού στο έμβρυο.<sup>65</sup>

### Νευροτροφικός παράγοντας BDNF

Σημαντικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στη διερεύνηση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF. Ο παράγοντας αυτός βρέθηκε στον ορό του αίματος μερικών παιδιών με αυτισμό και με «άλλη αποδιοργανωτική διαταραχή» σε επίπεδα υψηλότερα σε σχέση με παιδιά που παρουσίαζαν άλλες νευρολογικές διαταραχές, καθώς και με παιδιά χωρίς νευρολογική διαταραχή. Επιπλέον, σε ορισμένα παιδιά με αυτισμό, παράλληλα με τις αυξημένες τιμές του παράγοντα BDNF, ανευρέθηκαν και αυτοαντισώματα, γεγονός που ερμηνεύεται ως ένδειξη συσχέτισης μεταξύ BDNF και ανοσοβιολογικού συστήματος.<sup>66</sup> Εντούτοις, άλλη μελέτη σε παιδιά με αυτισμό έδειξε διακύμανση των τιμών του παράγοντα BDNF. Συγκεκριμένα, οι τιμές του παράγοντα αυτού ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις ηλικίες 0–9 ετών σε σχέση με εφήβους και ενήλικες με αυτισμό όπως και σε σχέση με υγιή παιδιά, γεγονός που ερμηνεύεται ως ένδειξη επιβράδυνσης στην αύξηση των επιπέδων του παράγοντα BDNF κατά την ανάπτυξη του ατόμου με αυτισμό.<sup>67</sup> Σε ενήλικες με αυτισμό τα επίπεδα του παράγοντα BDNF βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα.<sup>68</sup> Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών δεν προσφέρονται για κάποια συγκεκριμένη ερμηνεία και, συνεπώς, ο ρόλος του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στην παθογένεια του αυτισμού παραμένει επί του παρόντος αδιευκρίνιστος.

### Νευρολιγίνες-Νευρεξίνες

Οι νευρολιγίνες είναι κυτταρικά μετασυναπτικά νευροπεπτίδια που συνδέονται με βήτα-νευρεξίνες, οι οποίες αποτελούν υποδοχείς στην επιφάνεια των νευρώνων. Η διερεύνηση των νευρολιγινών έχει επι-

κεντρωθεί σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τροποποίηση στην κωδικοποίηση των νευρολιγινών συνεπάγεται ανασταλτική επίδραση στις συνάψεις. Μελέτες σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις που έχουν γίνει στον άνθρωπο.<sup>49,69–72</sup> Η διερεύνηση των νευρολιγινών και νευρεξινών βρίσκεται ακόμα στα αρχικά της στάδια και είναι πιθανόν στο προσεχές μέλλον η εμπλοκή της δυσλειτουργίας των νευροπεπτιδίων αυτών στην παθογένεια του αυτισμού να γίνει περισσότερο σαφής.

### Πρωτεΐνη reelin

Η πρωτεΐνη reelin έχει διττό ρόλο στον εγκέφαλο των θηλαστικών: (α) κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη οδηγεί στη σωστή θέση τους νευρώνες και τα ακτινωτά νευρογλοιακά κύτταρα και (β) σηματοδοτεί οδούς νευρομεταβίβασης (pathways), σχηματισμούς της μνήμης και πλαστικότητα των συνάψεων.<sup>73</sup> Εμπλοκή της πρωτεΐνης reelin έχει προταθεί στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας, σε διαταραχές του συναισθήματος και στον αυτισμό. Όσον αφορά στον αυτισμό, παθολογοανατομική μελέτη 7 εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων, σε σύγκριση με 10 εγκεφάλους υγιών, ανέδειξε σημαντικά μειωμένα επίπεδα της reelin σε περιοχές των μετωπιαίων λοβών και στην παρεγκεφαλίδα.<sup>74</sup>

### Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα των ερευνητικών προγραμμάτων που κατακλύζουν τη διεθνή βιβλιογραφία συχνά ποικίλλουν, αν και υπάρχει σύμπτωση σε κύρια σημεία. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των προγραμμάτων οφείλονται σε ανομοιογενή δείγματα υποκειμένων αναφορικά με την ηλικία, τη βαρύτητα της διαταραχής, το βαθμό της συνυπάρχουσας νοητικής υστέρησης και τη μέθοδο διερεύνησης των συγκεκριμένων παραμέτρων του αυτισμού. Διαφορές ενδεχομένως υπάρχουν και λόγω ανόμοιων εκλυτικών αιτιών της αναπτυξιακής εκτροπής του αυτισμού. Απαιτείται ιδιαίτερη επιφύλαξη για το αν τα ευρήματα από μελέτες όπου εξετάστηκε η λειτουργικότητα του εγκεφάλου σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας ισχύουν και για τα άτομα χαμηλής λειτουργικότητας, που αποτελούν και την πλειονότητα των αυτιστικών

ατόμων. Χωρίς αμφιβολία, τα ερευνητικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και επιβεβαίωση. Η προσέγγιση της αντικειμενικότητας όσον αφορά στον αυτισμό είναι προφανώς εξαιρετικά δύσκολη.

Η σύγχρονη έρευνα έχει παρουσιάσει σημαντικές ενδείξεις ότι η παθολογία του εγκεφάλου του ατόμου με αυτισμό συνίσταται σε πολλαπλές κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες, που παρατηρούνται στη φαιά και τη λευκή ουσία των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας. Στα ημισφαίρια, οι ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς και στις κατώτερες μοίρες των κροταφικών λοβών (ιππόκαμπος, αμυγδαλές, ατρακτροειδής έλικα), καθώς και οι αντίστοιχες στους κερκοφόρους πυρήνες, εξηγούν και τις ειδικές δυσκολίες του ατόμου με αυτισμό, όπως τη «θεωρία του νου», τη μνήμη εργασίας, το λόγο, τις στερεοτυπίες. Η λευκή ουσία (νευράξονες) παρουσιάζει διακοπές σε πολλαπλά σημεία επαφής με το φλοιό. Συνέπεια των διακοπών είναι η έλλειψη συντονισμού μεταξύ

δικτύων του εγκεφάλου όταν αυτά ενεργοποιούνται.

Οι κυτταροαρχιτεκτονικές ανωμαλίες, σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις, επισυμβαίνουν κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ανάπτυξης του παιδιού, ενώ η έναρξη της εκτροπής στον εγκεφαλο πιθανόν λαμβάνει χώρα νωρίτερα, δηλαδή κατά την κύηση, προφανώς όταν υπάρχει συνεργική δράση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, προς το παρόν άγνωστων.

Σημαντικό είναι το ενδιαφέρον της έρευνας στη διερεύνηση των νευροτροφικών παραγόντων που καθορίζουν το βηματισμό της ανάπτυξης του εγκεφάλου, καθώς και άλλων που πιθανόν συμβάλλουν στην έκλυση της αυτοάνοσης νευροανοσιακής αντίδρασης. Οι δύο ανωτέρω ομάδες παραγόντων ενδέχεται να λειτουργούν συνεργικά. Οι νευροτροφικοί παράγοντες κωδικοποιούνται από γονίδια τα οποία μόλις έχουν αρχίσει να ερευνώνται και θεωρείται πιθανό να προκύψουν ουσιαστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο νέο παιδί με αυτισμό από το πεδίο έρευνας της μοριακής βιολογίας του αυτισμού.

## The neurobiology of autism

S. Kotsopoulos

*Day Centre for Children with Developmental Disorders, Messolonghi*

Psychiatriki 2007, 18:225–238

The research effort on autism has for several years been intensive. Recent progress in this field is due mainly to the development of increasingly sophisticated visualizing assessment methods of the brain. Most of the evidence reported in this review requires further replication and elaboration by ongoing research. Evidence from volumetric studies indicates that the brain of the child with autism deviates from normal paths at the early stages of development showing excessive growth during the first year and a half involving the hemispheres and the cerebellum. Post mortem studies have shown neuron abnormalities in the frontal and temporal cortex and the cerebellum. Studies using diffusion tensor imaging, an fMRI based method, have shown disruptions between white and grey matter in several areas of the hemispheres. Other studies investigating activation of the cortex showed lack of synchrony and coordination between anterior and posterior areas of the hemispheres. It has been suggested that the deviation in brain development in autism consists of excessive numbers

of neurons which cause the cytoarchitectural deviation. A theory suggesting that the basic deficit in autism is due to dysfunction of the "mirror neuron system" requires further substantiation. The aetiology of autism is not known although risk factors have been identified. Predominant among them are genetic influences. The search is currently intensive for an understanding of the pathogenesis of the pathological deviation in the development of the brain in autism. Neurotrophic factors which determine the developmental steps of the brain are examined such as serotonin, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the neuropeptide reelin, neuroligines and others. There is evidence of some involvement of these factors with autism but it is still far from clear how they do interact with one another and how they lead to the pathological deviations observed in autism. The neurotrophic factors are evidently coded by genes which are being examined by geneticists. It has also been suggested that autoimmune responses while interacting with neurotrophic factors may be important for the autistic deviation in brain development. Limitations may exist in the interpretation of the study results on which the present review was based. These are probably due to inconsistencies among studies related to variability in the severity of the disorders and age among subjects, presence or not of mental retardation, differing assessment methods.

**Key words:** Autism, neurobiology, developmental deviation, dysfunction.

## Βιβλιογραφία

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2:217–250
2. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry* 1949, 19:416–426
3. Bailey A, Luther P, Le Couteur A et al. *Autism and megalencephaly*. *Lancet* 1993, 341:1225–1226
4. Piven J, Arndt S, Bailey A et al. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1997, 152:1145–1149
5. Harden AY, Minshew NJ, Mallikarjunn M et al. Brain volume in autism. *J Child Neurol* 2001, 16:421–424
6. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Am Med Assoc* 2003, 290:337–344
7. Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004, 10:106–111
8. Mraz KD, Green J, Dumont-Mathieu T et al. Correlates of head circumference growth in infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2007, 22:700–713
9. Webb SJ, Nalty T, Munson J et al. Rate of head circumference growth as a function of autism diagnosis and history of autistic regression. *J Child Neurol* 2007, 22:1182–1190
10. Dawson G, Munson J, Webb SJ et al. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in second year of life in autism. *Biol Psychiatry* 2007, 61:458–464
11. Akshoomoff N, Lord C, Lincoln AJ et al. Outcome classification of preschool children with autism spectrum disorders using MRI brain measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004, 43:349–357
12. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005, 128:268–276
13. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK et al. Dissociation of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003, 126:1182–1192
14. Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT et al. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002, 52:588–596
15. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neuroscience* 2005, 23:125–141
16. Langen M, Durston S, Staal WG et al. Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:262–266
17. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 2007, PMID:17765485 (in press)
18. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM et al. Mapping early development in autism. *Neuron* 2007, 56:399–413
19. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neuroscience* 2005, 23:183–187
20. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev* 2003, 25:377–382
21. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C et al. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol* 2007, 37:324–330
22. Baileey A, Luthert P, Dean A et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998, 121:889–905
23. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE et al. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002, 58:428–432
24. Spezio ML, Huang PY, Castelli F et al. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *J Neurosci* 2007, 27:3994–3997
25. Schumann CM, Amaral DC. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 2006, 26:7674–7679

26. Schumann CM, Hamstra J, Goolin-Jones BL et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism: the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 2004, 24:6392–6401
27. Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T et al. Amygdala volume and nonverbal impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1417–1428
28. Barnea-Goraly N, Kohn H, Menon V et al. White matter structure in autism: Preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004, 55:323–326
29. Lee JF, Bigler ED, Alexander AL et al. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett* 2007, 424:127–132
30. Keller TA, Kana RK, Just MA et al. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007, 18:23–27
31. Alexander AL, Lee JE, Lazar M et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage* 2007, 34:61–73
32. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA et al. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 2006, 17:1687–1690
33. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007, 17:951–961
34. Koshino H, Kana RK, Keller TA et al. fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex* 2007 (in press)
35. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol* 2007, 64:945–950
36. Wickelgren I. Autistic brains out of synch? *Science* 2005, 308:1856–1858
37. Ramachandran VS, Oberman LM. Broken mirrors: A theory of autism. *Sci Am Reports. Special edition on Child Development, June 2007*:21–29
38. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH et al. Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006, 9:28–30
39. Iacoboni M, Mazziotta JC. Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Ann Neurol* 2007, 62:213–218
40. Oberman LM, Ramachandran VS. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in social and communicative deficits of autistic spectrum disorders. *Psychol Bull* 2007, 133:310–327
41. Singer T, Seymour B, O’Doherty J et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004, 303:1157–1162
42. Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol* 2006, 16:R802–R804
43. Catmur C, Walsh V, Heyes C et al. Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr Biol* 2007, 17:1527–1531
44. Hamilton AF, Brindley RM, Frith U. Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia* 2007, 45:1859–1868
45. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977, 18:297–321
46. Smalley SL, Asarnow RL, Spence MA. Autism and genetics: A decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45:958–961
47. Rutter M. Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol* 2000, 28:3–14
48. Pickles A, Starr E, Kazak S, Bolton P et al. Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, 41:491–502
49. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L et al, Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007, 39:319–328
50. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005, 46:963–971
51. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM et al. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005, 161:916–925
52. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioural disability in survivors? *Pediatrics* 2007, 120:584–593
53. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005, 57:67–81
54. Molloy CA, Morrow AL, Meinen-Derr J et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006, 172:198–205
55. Singer HS, Morris CM, Williams PN et al. Antibrain antibodies in children with autism and their unaffected siblings. *J Neuroimmunol* 2006, 178:149–155
56. Cabanlit M, Wills S, Goines P et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1107:92–103
57. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ et al. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun* 2007, 21:351–357
58. Sacco R, Militerni R, Frolli A et al. Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1038–1047
59. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects with high-functioning autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:267–269
60. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta 1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:187–190
61. Tsuchiya KJ, Hashimoto K, Iwata Y et al. Decreased serum levels of platelet-endothelial adhesion molecule (PECAM-1) in subjects with high-functioning autism: a negative correlation with head circumference at birth. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1056–1058
62. Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R et al. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2007, 37:1934–1940
63. Wassink TH, Hazlett HC, Epping EA et al. Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:709–717
64. McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA et al. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 2007 (in press)
65. Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *Int J Dev Neurosci* 2005, 23:75–83

66. Connolly AM, Chez M, Streif EM et al. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biol Psychiatry* 2006, 59:354–363
67. Katoh-Semba R, Wakako R, Komori T et al. Age related change in BDNF protein levels in human serum: Differences between autism cases and normal controls. *Int J Dev Neurosci* 2007, 25:367–372
68. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1529–1531
69. Chubykin AA, Liu X, Comoletti D et al. Dissection of synapse induction by neuroligins: effect of neuroligin mutation associated with autism. *J Biol Chem* 2005, 280:22365–22374
70. Feng J, Schroer R, Yan J et al. High frequency of neurexin 1beta signal peptide structural variants in patients with autism. *Neurosci Lett* 2006, 409:10–13
71. Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR et al. A neuroligin-3 mutation in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science* 2007, 318:71–76
72. Yamakawa H, Ovama S, Mitsuhashi H et al. Neuroligins 3 and 4X interact with syntrophin-gamma2, and the interactions are affected by autism-related mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 355:41–46
73. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005, 10:251–257
74. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM et al. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 2005, 57:777–787

---

Αλληλογραφία: Σ. Κωτσόπουλος, Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές, Κ. Τζαβέλα 12, 302 00 Μεσολόγγι  
Τηλ.: 26310 55 661,  
e-mail: epsyrea1@otenet.gr