

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ, 2007, 18(3), 225-238 (Αναθεώρηση 15/01/2011)

Η Νευροβιολογία του Αυτισμού

Σωτήρης Κωτσόπουλος

Κέντρο Ημέρας για Παιδιά με Αναπτυξιακές Διαταραχές
Κ. Τζαβέλα 12, 302 00 Μεσολόγγι
Τηλ. 26310 55661, email: epsyrea1@otenet.gr

Περίληψη

Σημαντική 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 τη 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 την διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά τη βρεφονηπιακή ηλικία. Η αιτιολογία του αυτισμού δεν είναι γνωστή, όμως κατά τις ενδείξεις σημαντική είναι η συμβολή γενετικών επιδράσεων οι οποίες δεν είναι ακόμη γνωστό πως λειτουργούν. Υπάρχουν εντούτοις ενδείξεις ότι οι γενετικές επιδράσεις ενεργούν μέσω νευροαυξητικών και πιθανόν νευροάνοσων μηχανισμών.

Λέξεις ευρητηρίου : αυτισμός, νευροβιολογία, αναπτυξιακή εκτροπή

The Neurobiology of Autism

S. Kotsopoulos
Day Centre for Children with Developmental Disorders, Messolonghi
12 K. Tzavela, 302 00 Messolonghi, Greece

The research effort on autism has for several years been extensive. Recent progress in this field is due mainly to the development of increasingly sophisticated visualizing assessment methods of the brain. Most of the studies reported in this review require 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, the amygdala 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.

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 do they 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 study results relating to variability in the severity of the disorders among subjects, presence or not of mental retardation, differing assessment methods.

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)¹ περιέγραψε με περισσή ακρίβεια ήτοι: εξαιρετική υστέρηση στην λειτουργία της κοινωνικής αμοιβαιότητας του παιδιού, σοβαρό έλλειμμα στην ανάπτυξη του λόγου και ομιλίας, και στερεοτυπίες και εμμονές που ποικίλουν. Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτελούν τον πυρήνα της διαταραχής όπως έχει έκτοτε δειχθεί από πλήθος κλινικές και ερευνητικές μελέτες. Η υπόθεση εντούτοις του Kanner για την ψυχογενή ερμηνεία του αυτισμού, δηλαδή ότι η διαταραχή σχετίζεται με τη 'ψυχρή συμπεριφορά των γονέων' (1943, 1949)^{1,2} δεν έχει επιβεβαιωθεί από την έρευνα. Αντίθετα, κατά τις ενδείξεις ο αυτισμός αποτελεί νευροαναπτυξιακή διαταραχή η οποία επέρχεται κατά την περίοδο εντατικής ανάπτυξης του εγκεφάλου κατά την βρεφονηπιακή ηλικία.

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στις ογκομετρικές και παθολογοανατομικές μελέτες του εγκεφάλου του ατόμου με αυτισμό. Ερευνώνται επίσης οι λειτουργικές συνέπειες των παθολογικών ανωμαλιών στα δίκτυα του εγκεφάλου. Γίνεται σύντομη αναφορά στους παράγοντες κινδύνου για αυτισμό. Τέλος γίνεται ανασκόπηση των βιοχημικών συντελεστών που σύμφωνα με τις ενδείξεις έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του αυτισμού. Τα ευρήματα που καταχωρούνται έχουν προκύψει από τεκμηριωμένες παρατηρήσεις (evidence based).

Ογκομετρικές μελέτες

Η σύγχρονη έρευνα ουσιαστικά ξεκίνησε με την κλινική παρατήρηση ότι η περίμετρος της κεφαλής παιδιών με αυτισμό παρουσιάζει ταχεία αύξηση κατά την βρεφονηπιακή ηλικία.^{3,4,5} Δεδομένου ότι υπάρχει αντιστοιχία περιμέτρου κεφαλής με τον όγκο του εγκεφάλου το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στη διερεύνηση του προβλήματος της διακύμανση του όγκου του εγκεφάλου στο παιδί με αυτισμό.

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

Δημοσιεύσεις από δυο 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. Η μελέτη αυτή έδειξε σημαντικά μικρότερη περίμετρο από τη γέννηση μέχρι 2 εβδομάδες και σημαντικά μεγαλύτερη στους 10 με 12 μήνες. Τα παιδιά με αυτισμό ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερα σε μήκος και βάρος αρχίζοντας στον 1^ο με 2^ο μήνα. Μικρότερη περίμετρος της κεφαλής από τη γέννηση μέχρι 2 εβδομάδες και μεγαλύτερη περίμετρος στους 15 με 25 μήνες σχετίζονταν με περισσότερα συμπτώματα με πρωτεύοντα αυτά του ελλείμματος στην κοινωνική αμοιβαιότητα. Η μελέτη αυτή εγείρει το ερώτημα της πιθανής σχέσης μεταξύ της επιτάχυνσης στην αύξηση του όγκου του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη συνολικά του σώματος (μήκος και βάρος).⁸

Το δεύτερο ερευνητικό πρόγραμμα αφορούσε 28 νήπια (άρρενα) με αυτισμό και 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 μέγιστο της αύξησης μεταξύ 7 και 10 μήνες. Τα παιδιά με αναπτυξιακή υστέρηση χωρίς αυτισμό δεν παρουσίασαν παρόμοια εξελικτική διαδρομή.⁹ 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.¹⁰

Η εγκυρότητα της κλινικής παρατήρησης που αφορά την εκτροπή στην αναπτυξιακή πορεία του εγκεφάλου του παιδιού με αυτισμό έχει δειχθεί και με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας (MRI) των ογκομετρικών διαφορών μεταξύ των εγκεφάλων 52 αρρένων παιδιών με αυτισμό ηλικιών 1.9 - 5.2 χρ. και 15 παιδιών με τυπική ανάπτυξη ηλικιών 1.7 – 5.2 χρ.. Η ανάλυση των μετρήσεων που προέκυψαν του όγκου της φαιάς και λευκής ουσίας των ημισφαιρίων και της παρεγκεφαλίδας, με τη στατιστική μέθοδο της διακριτικής ισχύος (discriminant function analysis), κατέταξε σωστά τα 95,8% των αυτιστικών παιδιών και 92,3% των παιδιών με τυπική ανάπτυξη.¹¹

Ερευνώντας παιδιά 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 παιδιά με αυτισμό 8-14 χρόνων και ομάδα ελέγχου 17 παιδιών των ίδιων ηλικιών. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος '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 δυο ομάδων. Στα άτομα με αυτισμό διαπιστώθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές πρώτον, στον όγκο της φαιάς ουσίας ο οποίος ήταν συνολικά μειωμένος ($p < .005$) και δεύτερον στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό που εμφάνισε σημαντική αύξηση ($p < .005$). Η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας παρατηρήθηκε προπάντων στα δίκτυα 'μετωπιαίο-ραβδωτό, βρεγματικό λοβό και περιοχές του κροταφικού λοβού'.¹²

Με τη χρήση απεικονιστικής μεθόδου η ερευνητική ομάδα της Herbert παρατήρησε σε ομάδα 16 παιδιών με αυτισμό ηλικίας ήδη 7-11 ετών, σε σχέση με ομάδα ελέγχου 15 παιδιών της ίδιας ηλικίας, ότι δεν υπήρχε διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου των παιδιών με αυτισμό ενώ υπήρχε σχετικώς αυξημένος ο όγκος της λευκής ουσίας, μειωμένος ο όγκος του φλοιού και ειδικότερα του ιπποκάμπου αλλά και των αμυγδαλών.¹³ Στο ίδιο δείγμα ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική ασυμμετρία υπέρ του δεξιού λοβού στην περιοχή του μετωπιαίου λοβού pars opercularis (F30) η οποία ήταν στα παιδιά με αυτισμό 27% μεγαλύτερη στο δεξιό ημισφαίριο ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 17% μεγαλύτερη στον αριστερό ημισφαίριο ($p < .02$). Η περιοχή αυτή στο αριστερό ημισφαίριο περιλαμβάνει την έλικα του Broca, κέντρο της έκφρασης του λόγου. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η ατρακτοειδής έλικα (fusiform gyrus) (κοιλιακή επιφάνεια του κροταφικού

λοβού) στο αριστερό ημισφαίριο ήταν μεγαλύτερη (20%) στα παιδιά με αυτισμό ενώ στην ομάδα ελέγχου υπήρχε αύξηση κατά 6% ($p < .02$) στο δεξιό ημισφαίριο. Στη ατρακτοειδή έλικα υπάρχουν ενδείξεις ότι γίνεται η αναγνώριση του προσώπου και βλάβη σ' αυτή συνεπάγεται προσωποαγνωσία.¹⁴ Εν συνόψει, στις περιοχές του φλοιού που περιλαμβάνουν την έλικα του Broca και τη ατρακτοειδή 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 παιδί με αυτισμό πρώτον με τη δυσλειτουργία του λόγου και της ομιλίας, και δεύτερον με την δυσχέρεια στην αναγνώριση της φυσιογνωμίας και της έκφρασης του προσώπου, λειτουργίες που κατά τις ενδείξεις επιτελούνται στην ατρακτοειδή έλικα σε συνάρτηση και με τις αμυγδαλές.¹⁵

Από τα βασικά γάγγλια, ο κερκοφόρος πυρήνας, όπως έδειξε MRI μελέτη, παρουσιάζουν αυξημένο όγκο σε παιδιά, εφήβους και νεαρά ενήλικα άτομα με αυτισμός. Ο πυρήνας αυτός πιθανόν σχετίζεται με τις επαναληπτικές και στερεότυπες συμπεριφορές που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα του αυτισμού.¹⁶

Μετα-αναλυτική αξιολόγηση από ερευνητική ομάδα από το Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου 46 ογκομετρικών ερευνητικών προγραμμάτων που δημοσιεύθηκαν από το 1984 μέχρι το Νοέμβριο του 2006 έδειξε ότι η παρατήρηση είναι έγκυρη ότι παιδιά με αυτισμό κατά τη νηπιακή τους ηλικία παρουσιάζουν αύξηση του όγκου του εγκεφάλου που αφορά τα ημισφαίρια και την παρεγκεφαλίδα. Επιπλέον παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου του κερκοφόρου πυρήνα και μείωση του όγκου του μεσολοβίου. Όσον αφορά το μέγεθος των αμυγδαλών αυτός ποίκιλε σύμφωνα με την ηλικία. Ενώ σε μικρή ηλικία οι αμυγδαλές εμφάνιζαν διόγκωση σε μεταγενέστερη ηλικία η διόγκωση δεν ήταν πλέον διακριτή. Κατά τους συγγραφείς οι διαφορές στα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ερευνητικών προγραμμάτων οφείλονται κυρίως στις διαφορές ηλικιών και σε κλινικώς ανομοιογενείς πληθυσμούς υποκειμένων (π.χ. διαφορετικός βαθμός βαρύτητας συμπτωμάτων, νοητική καθυστέρηση).¹⁷

Η ερευνητική ομάδα του Courchesne σε πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συγκεντρώνει επιπλέον ενδείξεις για την πρώιμη αύξηση του όγκου του εγκεφάλου η οποία εικάζεται ότι οφείλεται σε υπερβολική αύξηση του αριθμού των νευρώνων.¹⁸ Η έναρξη της εκτροπής στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του παιδιού με αυτισμό πιθανόν αρχίζει πριν την 28^η-30^η 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 ατόμου με αυτισμό η οποία εικάζεται ότι συμβαίνει πριν την 28^η-30^η εβδομάδα της κύησης.^{19,20}

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 καταλήγουν ότι τα παιδιά με αυτισμό παρουσίασαν απορρύθμιση της ανάπτυξης γενικότερα παρά απορρύθμιση της ανάπτυξης του εγκεφάλου.²¹ Υπενθυμίζεται ότι συσχέτιση μεταξύ όγκου του εγκεφάλου και μήκους του σώματος στο παιδί με αυτισμό έχει αναφερθεί και από άλλη μελέτη.⁸

Κυτταρικές ανωμαλίες

Οι μελέτες της ιστοπαθολογίας εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό είναι ελάχιστες. Σ' αυτού του είδους μελέτη έξι εγκεφάλων ατόμων με αυτισμό από τον Bailey και συνεργάτες έδειξε: ανωμαλίες στην ανάπτυξη του φλοιού που ποίκιλαν από εγκέφαλο σε εγκέφαλο, ήτοι, περιοχές αυξημένης πάχυνσης του φλοιού, μεγάλη πυκνότητα νευρώνων, νευρώνες στην μοριώδη 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 δυο επιπλέον εγκεφάλους. Στην εσωτερική στιβάδα του φλοιού της παρεγκεφαλίδας και στους έξι εγκεφάλους παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των κυττάρων Purkinje. Οι αμυγδαλές ερευνήθηκαν μόνον σε ένα εγκέφαλο στον οποίο δεν διαπιστώθηκαν ανωμαλίες.²²

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 έκφανση του αυτισμού δεν έχει καθορισθεί.¹⁹ Κάθε κύτταρο Purkinje 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 παρεγκεφαλίδας προπάντων στον οδοντωτό πυρήνα όπου ακούν ανασταλτική δράση.

Παθολογοανατομική μελέτη της κυτταροαρχιτεκτονικής των νευραξόνων σε πεδία κάτω από το φλοιό τριών επιλεγμένων περιοχών, ήτοι πρόσθια περιοχή έλικας προσαγωγίου (Brodmann 32), κοχχομετωπιαίο φλοιό (Brodmann 11) και έξω προμετωπιαίο φλοιό (Brodmann 46), 5 ενηλίκων με αυτισμό σε σύγκριση με 4 τυπικά αναπτυγμένων μαρτύρων, έδειξε: α) στην περιοχή 32 μειωμένο αριθμό των ευμεγέθων νευραξόνων που προσφέρουν συνδέσεις μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών των ημισφαιρίων και αυξημένη συγκέντρωση της αυξητικής πρωτεΐνης 43kDa που συνοδεύονται με αύξηση λεπτών νευραξόνων που συνδέουν μεταξύ τους γειτονικές περιοχές. β) Στην περιοχή 11 οι νευράξονες παρουσίαζαν μειωμένο πάχος της μυελίνης. γ) Στην περιοχή 46 δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι τρεις περιοχές του φλοιού που ερευνήθηκαν έχουν σχετισθεί με λειτουργίες όπως η προσοχή, η κοινωνική συναλλαγή και οι συγκινήσεις που θεωρούνται ότι αποτελούν στοιχεία της παθολογίας του αυτισμού.²³ Θα είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον τα ευρήματα αυτά να επιβεβαιωθούν από την περαιτέρω έρευνα. Αυτά θα μπορούν να εξηγήσουν την αποσύνδεση μεταξύ δικτύων που διαπιστώνονται με fMRI όπως θα αναφερθεί κατωτέρω.

Με ενδιαφέρον έχουν πρόσφατα ερευνηθεί οι αμυγδαλές και οι κερκοφόροι πυρήνες για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις για εμπλοκή 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 κλπ. Κλινική μελέτη περιστατικού με σοβαρή ανατομική βλάβη των αμυγδαλών έδειξε πλήρη απουσία βλεμματικής επαφής με τον συνομιλητή. Στην ομιλία η προσοχή επικεντρώνονταν στο στόμα του ομιλητή.²⁴ Το ερώτημα εγείρεται 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 σε σχέση με ομάδα ελέγχου έδειξε: λιγότερους νευρώνες συνολικά και ειδικότερα στους 'πλάγιους' πυρήνες. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο μέγεθος των νευρώνων. Συνοπτικά, οι συγγραφείς, λαβαίνοντας υπόψη και τα δεδομένα προηγούμενων απεικονιστικών μελετών, καταλήγουν 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.²⁵

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα επί των αμυγδαλών δεν συμπίπτουν πάντα με αυτά των απεικονιστικών μελετών του όγκου των. Όπως έχει ήδη αναφερθεί (μετα-αναλυτική αξιολόγηση 46 ερευνητικών προγραμμάτων)¹⁷ ο όγκος των αμυγδαλών στα άτομα με αυτισμό εικάζεται ότι ποικίλει με την ηλικία, δηλαδή εμφανίζονται διογκωμένοι σε μικρή ηλικία ενώ δεν υπάρχουν διακριτές διαφορές σε μεταγενέστερες ηλικίες. Συμβατά με τις ανωτέρω παρατηρήσεις υπήρξαν τα αποτελέσματα απεικονιστικής μελέτης (MRI) σε παιδιά με αυτισμό (7.5-12.5 χρόνων). Ο όγκος των αμυγδαλών και του ιπποκάμπτου ήταν αυξημένος. Σε εφήβους όμως με αυτισμό (12.7-18.5) ο όγκος των αμυγδαλών δεν ακολουθούσε τη φυσιολογική αύξηση σύμφωνα με την

ηλικία ενώ εξακολουθούσε να παρατηρείται αυξημένος ο όγκος του ιπποκάμπου.²⁶ Άλλη μελέτη εντούτοις παιδιών με αυτισμό (7-11 ετών) με MRI έδειξε μειωμένο όγκο των αμυγδαλών όπως και του ιπποκάμπου.¹² Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα άλλης MRI μελέτης η οποία έδειξε σε 54 άρρενες με αυτισμό (8-25 ετών), σημαντικά μειωμένο όγκο των αμυγδαλών που σχετίζονταν ($p < .03$) με βραδύτητα στην διάκριση συναισθήματος από ουδέτερη έκφραση στο πρόσωπο και αποφυγή βλεμματικής επαφής.²⁷ Οι διαφορές στα ευρήματα μεταξύ των απεικονιστικών μελετών εικάζεται ότι οφείλονται στην ανομοιογένεια των δειγμάτων των υποκειμένων, στη βαρύτητα των συμπτωμάτων του αυτισμού και τον βαθμό νοητικής υστέρησης.¹⁷

Διακοπή σε νευρωνικά δίκτυα

Η διερεύνηση της ιστολογικής υφής της λευκής ουσίας με 'μαγνητική τομογραφία σημάτων εντός των νευρζόνων' (diffusion tensor imaging) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από τη απεικονιστική αυτή μέθοδο έχει προκύψει μια σύνθετη μεταβλητή, η 'ανισοτροποία' (fractional anisotropy), η οποία αντιπροσωπεύει μικροκατασκευαστικά χαρακτηριστικά νευρωνικών ινών όπως: διάμετρο και πυκνότητα των ινών, εμμύλωση και συνοχή δικτύων. Η 'ανισοτροποία' 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 'ανισοτροποία' σε διάφορες περιοχές της λευκής ουσίας των ημισφαιρίων. Ειδικότερα παρατηρήθηκε χαμηλή 'ανισοτροποία' 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 προσαγωγείου, αμυγδαλοειδείς πυρήνες 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.²⁸

Άλλες μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση της 'ανισοτροποίας' σε περιοχές των κροταφικών λοβών,²⁹ στο μεσολόβιο και την εσωτερική κάψα σε άτομα με αυτισμό μεγαλύτερης ηλικίας,³⁰ Επίσης χαμηλή 'ανισοτροποία' στο μεσολόβιο βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλή επίδοση στις πρακτικές δοκιμασίες των τεστ.³¹ Συνολικά οι μελέτες της 'ανισοτροποίας' ερμηνεύονται ως ένδειξη διακοπής των νευρωνικών δικτύων με συνέπεια δυσλειτουργίας σε περιοχές των ημισφαιρίων.

Δυσλειτουργία δικτύων

Η λειτουργία των νευρωνικών δικτύων έχει γίνει 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 δυο ομάδων όσον αφορά τις περιοχές και την ένταση της δραστηριοποίησης. Κατά την επιτέλεση όμως γνωστικών δραστηριοτήτων παρατηρήθηκε στα άτομα με αυτισμό μειωμένος συγχρονισμός μεταξύ πρόσθιων-οπίσθιων περιοχών του εγκεφάλου.³² Στο ίδιο δείγμα ατόμων έγινε μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών (executive functions) με την δοκιμασία 'Tower of London'. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας έδειξαν μειωμένο συγχρονισμό μεταξύ μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών και δραστηριοποίηση μικρότερων περιοχών του μεσολοβίου και του γόνατος του μεσολοβίου. Η μειωμένη δραστηριοποίηση αποτελεί ένδειξη λειτουργικής αποσύνδεσης στη μετοπωβρεγματική επικοινωνία. Οι συγγραφείς καταλήγουν 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.³³

Η ίδια ομάδα ερευνητών μελέτησε (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 αριστερά 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.³⁴

Εξηγώντας τη δυσλειτουργία των δικτύων η ερευνητική ομάδα του Courchesne¹⁷ προτείνει ότι η μεγάλη αύξηση των νευρώνων, στην οποία οφείλεται η διόγκωση του εγκεφάλου, έχει σαν συνέπεια ανάπτυξη ελαττωμάτων στον νευρωνικό σχεδιασμό και συνδέσεις. Υπερβάλλουσες τοπικές και μικρής απόστασης φλοιϊκές συνδέσεις δημιουργούνται οι οποίες εμποδίζουν τη ανάπτυξη και λειτουργία των ευρύτερων και μακράς απόστασης συνδέσεις μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Παρόμοιες υποθέσεις προτείνουν και οι Minshew και Williams³⁵ οι οποίοι υποστηρίζουν ότι ο αυτισμός είναι διαταραχή του συνειρμικού φλοιού. Ειδικότερα πρόκειται για διαταραχή που αφορά τις εντός του ημισφαιρίου συνδέσεις αλλά και αυτές μέσα σε μικρότερες περιοχές του φλοιού.

Η υπόθεση ότι το βασικό έλλειμμα στον αυτισμό οφείλεται σε αποσύνδεσης δικτύων και έλλειψη συντονισμού μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου παρά σε εστιακές βλάβες φαίνεται ελκυστική όμως απαιτείται περισσότερη διερεύνηση ώστε να αναδειχθούν τα ειδικά χαρακτηριστικά του αυτισμού στο 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.³⁶

Κατοπτρικοί νευρώνες

Πρόσφατα έχει υπάρξει έντονο ενδιαφέρον για πιθανή σχέση αυτισμού με δυσλειτουργία των κατοπτρικών νευρώνων. Την ύπαρξη και λειτουργία των νευρώνων αυτών ερεύνησαν σε πιθήκους ο Rizzolatti και οι συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο της Πάρμας την δεκαετία του 1990. Σε συνέχεια οι λειτουργίες των νευρώνων αυτών ερευνήθηκαν και στον άνθρωπο. Οι κατοπτρικοί νευρώνες ενεργοποιούνται όταν το άτομο παρατηρεί τις πράξεις κάποιου άλλου όπως 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 προσαγωγείου 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 ΗΕΓ γίνεται έκδηλη με την υποχώρηση (suppression) του κύματος wu.³⁷ Τελευταίως η δραστηριότητα των κατοπτρικών νευρώνων μελετάται και με fMRI. Έτσι μελέτη παιδιών με αυτισμό με τη χρήση fMRI έδειξε απουσία ενεργοποίησης των κατοπτρικών νευρώνων στον κατώτερο μετωπιαίο λοβό (pars opercularis).³⁸

Δυο 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 ένα απλό νευρωνικό μηχανισμό για την κατανόηση των πράξεων, των σκέψεων και των συναισθημάτων των άλλων, έχοντας ήδη επεξεργασθεί μέσα από το ίδιο σύστημα και με τη διαδικασία εσωτερικής απομίμησης (simulation), τις δικές του σχετικές εμπειρίες. Η εσωτερική απομίμηση 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 φυσιολογική ανάπτυξη της μίμησης, της θεωρίας του νου, της ενσυναίσθησης και της γλώσσας και εικάζουν ότι η δυσλειτουργία του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων, ευθύνεται για το κοινωνικό και επικοινωνιακό έλλειμμα των ατόμων του αυτιστικού φάσματος.^{39,40} Είναι ενδιαφέρον ότι η ενσυναίσθηση έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται άμεσα με ενεργοποίηση κατοπτρικών νευρώνων π.χ. νευρώνες των προσθίων

περιοχών της νήσου του Reil και της έλικας του προσαγωγείου ενεργοποιούνται σε περίπτωση πόνου αλλά και όταν το άτομο παρατηρεί κάποιον που πονάει,⁴¹ ή άτομα που βαθμολογούνται υψηλά σε κλίμακα ενσυναίσθησης ενεργοποιούν το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων πιο έντονα.⁴² 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.⁴³

Πειραματική μελέτη εντούτοις έχει θέσει υπό αμφισβήτηση μια γενική θεωρία ελλείμματος στην μίμηση και συνολικά του συστήματος των κατοπτρικών νευρώνων στα παιδιά με αυτισμό. Συγκεκριμένα, 25 παιδιά με αυτισμό (4,5-12,9 χρ) και 31 παιδιά ομάδας ελέγχου (3,1-5,4 χρ.) με τυπική ανάπτυξη, που είχαν την ίδια λεκτική νοητική ηλικία, εξετάστηκαν σε τέσσερις δοκιμασίες αναπαράστασης πράξεων και σε μια δοκιμασία θεωρίας του νου. Και οι δυο 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 δοκιμάστηκαν είναι γνωστό ότι εξαρτώνται από το σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων στον ενήλικα. Στις δοκιμασίες αυτές τα παιδιά με αυτισμό δεν έδειξαν έλλειμμα. Τα παιδιά όμως αυτά παρουσίασαν έλλειμμα σε δοκιμασίες θεωρίας του νου. Οι συγγραφείς εικάζουν ότι διαφορετικοί τύποι μίμησης και κατανόησης πράξεων απαιτούν την δραστηριοποίηση πολλαπλών συστημάτων του εγκεφάλου και ότι η ικανότητα της κατανόησης και μίμησης των στόχων των κινήσεων των χεριών είναι ανέπαφο στο παιδί με αυτισμό.⁴⁵

Μέθοδοι θεραπείας που αποβλέπουν στην δραστηριοποίηση των κατοπτρικών νευρώνων έχουν προταθεί⁴⁴ αλλά δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένες σχετικές μελέτες.

Αιτιολογία – παθογένεση

Γενετικές επιδράσεις

Η σύγχρονη άποψη για την αιτιολογία του αυτισμού αναγνωρίζει ως σημαντικές τις γενετικές επιδράσεις. Σταθμός στην διερεύνηση των γενετικών επιδράσεων υπήρξε η μελέτη των Folstein και Rutter σε 21 ζεύγη διδύμων η οποία έδειξε στους μονοωγενείς νοσηρότητα και στους δυο σε ποσοστό 36% ενώ στους διωγενείς σε ποσοστό 0%.⁴⁶ Εξίσου σημαντική ήταν και η διαπίστωση ότι η συχνότητα του αυτισμού ήταν 75-100 φορές συχνότερη μεταξύ των αδελφών αυτιστικών ατόμων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁴⁷ Συνοψίζοντας τις μελέτες για την συμβολή γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία του αυτισμού ο Rutter καταλήγει ότι η γενετική επιβάρυνση υπερβαίνει το 90%.⁴⁸ Οι παρατηρήσεις στη γενετική επιβάρυνση οδηγούν στην υπόθεση της εμπλοκής περισσοτέρων του ενός γονιδίων που συνεργούν. Η γενετική επιβάρυνση δηλώνεται και από την ύπαρξη ήπιων χαρακτηριστικών αυτιστικού τύπου σε κάποιους γονείς παιδιών με αυτισμό τα οποία αναφέρονται ως 'ευρύτερος αυτιστικός φαινότυπος'.⁴⁸ Χαρακτηριστικά του 'ευρύτερου αυτιστικού φαινότυπου' έχουν παρατηρηθεί σε σημαντικό ποσοστό (7,5%) γονέων και αδελφών όπως έδειξε μελέτη 3095 συγγενών αυτιστικών ατόμων.⁴⁹

Στο επίπεδο της μοριακής γενετικής, μελέτη σύνδεσης (linkage scan), η μεγαλύτερη που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα, σε 1.168 οικογένειες με δυο τουλάχιστον άτομα με αυτισμό, εντόπισε στο χρωμόσωμα 11 γενετικό τόπο (11p12-p13) που σχετίζεται με νευρεξίνες (neurexins) και νευρολιγίνες (neuroligins) οι οποίες σχετίζονται με τη γλουταματεργική συναπτογένεση. Συμπεραίνεται ότι γονίδια που σχετίζονται με τη γλουταμάτη είναι υποψήφια για περαιτέρω διερεύνηση ως σχετιζόμενα με τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος.⁵⁰

Άλλοι Παράγοντες κινδύνου

Δυο επιδημιολογικές μελέτες από τη Δανία έχουν αναδείξει παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αυτισμού. Και οι δυο διενεργήθηκαν παράλληλα. Στην πρώτη μελέτη 943.664 παιδιά κάτω των δέκα ετών παρακολούθηθηκαν από το 1994 μέχρι το 2001. Από αυτά 818 παιδιά 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.⁵¹ Στη δεύτερη μελέτη όλα τα παιδιά που γεννήθηκαν στη χώρα αυτή από το 1972 μέχρι το τέλος του 1999 παρακολούθηθηκαν. Συνολικά 698 έλαβαν τη διάγνωση του αυτισμού. Το κάθε αυτιστικό παιδί συγκρίθηκε με 25 παιδιά μάρτυρες. Οι παράγοντες κινδύνου που διαπιστώθηκαν ήταν πρωτίστως περιγεννητικοί ήτοι: ισχιακή προβολή, χαμηλός δείκτης Apgar στα 5 λεπτά, χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, εγκυμοσύνη συντομότερη των 35 μηνών. Οι συγγραφείς παρατηρούν ότι παράγοντες που ενήργησαν κατά την διάρκεια της κύησης πιθανόν ήταν αυτοί που συνέβαλαν στα περιγεννητικά προβλήματα. Παράγοντας κινδύνου ήταν επίσης ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, κατάθλιψη ή άλλη) στους γονείς, χωρίς να γίνεται διάκριση μεταξύ μητέρων και πατέρων. Οι περιγεννητικοί παράγοντες και οι ψυχιατρικές διαταραχές ενήργησαν ανεξάρτητα οι μιν από τις δε.⁵² Πρέπει να σημειωθεί ότι παράγοντας κινδύνου για έκλυση νευροαναπτυξιακής διαταραχής, στην οποία περιλαμβάνεται και ο αυτισμός, στο παιδί που γεννιέται πρόωρα, αποτελεί και η αιμορραγία στην παρεγκεφαλίδα όπως έδειξε η παρακολούθηση 102 περιστατικών.⁵³

Νευροανοσιακή αντίδραση

Πρόσφατες μελέτες έχουν παρουσιάσει ενδείξεις ότι στην αιτιοπαθογένεια του αυτισμού σημαντικό ρόλο έχουν νευροανοσιακοί μηχανισμοί χωρίς εντούτοις να έχει μέχρι σήμερα προταθεί κάποια έγκυρη σύνθεση των ποικίλων ευρημάτων που να ερμηνεύει τη σχέση αυτών με τον αυτισμό. Οι ενδείξεις είναι παθολογοανατομικές και ανοσοβιολογικές. Παθολογοανατομική μελέτη των εγκεφάλων 11 (7- 44 ετών) ατόμων με αυτισμό και 6 μαρτύρων (7 – 46 ετών) έδειξε συρροή παθολογικών ευρημάτων ενδεικτικών πρωτογενούς νευροανοσιακής αντίδρασης (innate neuroimmune reactions) της νευρογλοίας που χαρακτηρίζονταν από δραστηριοποίηση της μικρογλοίας και αστρογλοίας στο φλοιό, στην 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 αποτελεί προσαρμοστική ανοσοβιολογική αντίδραση. Προσαρμοστική θα ήταν η αντίδραση με αύξηση των λεμφοκυττάρων και αντισωμάτων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν, πρώτον, στον ιστό του ανωτέρω δείγματος εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων, και δεύτερον, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό 6 ζώντων αυτιστικών παιδιών 3-10 ετών, κυτταροκίνες που είναι συμβατές με την ανοσοβιολογική αντίδραση της νευρογλοίας στους εγκεφάλους στους οποίους παρατηρήθηκαν τα παθολογοανατομικά ευρήματα.⁵⁴ Στη βιβλιογραφία δεν ανευρίσκεται παρόμοιο ερευνητικό πρόγραμμα που να επιβεβαιώνει τα ευρήματα του ανωτέρω.

Οι ανοσοβιολογικές μελέτες ποικίλουν προσεγγίζοντας το πρόβλημα από διαφορετική σκοπιά. Η πιθανή εμπλοκή του ανοσοβιολογικού συστήματος στον αυτισμό ερευνήθηκε σε ομάδα 20 παιδιών με αυτισμό σε σύγκριση με ίσο αριθμό ομάδας ελέγχου (ηλικίες από 3 έως 11 ετών). Η μελέτη έδειξε αυξημένες τιμές της κυτταροκίνης Th2 χωρίς τη ρυθμιστική αύξηση της IL-10, όπως παρατηρούν οι ερευνητές, οι οποίοι συμπεραίνουν ότι υπάρχει πρόβλημα στο ρυθμιστικό ανοσοβιολογικό μηχανισμό σε άτομα με αυτισμό.⁵⁵ Σύγκριση ανοσοβιολογικών δεικτών μεταξύ παιδιών με αυτισμό και αδελφών τους χωρίς αυτισμό και με ομάδα ελέγχου παιδιών χωρίς παρόμοιο πρόβλημα έδειξε ύπαρξης αυτοάνοσης αντίδρασης στα παιδιά με αυτισμό με εντόπιση στα βασικά γάγγλια, μετωπιαίο λοβό, έλικα του προσαγωγίου και παρεγκεφαλίδα.⁵⁶ Επίσης αυτοαντισώματα κατά του εγκεφάλου (θαλάμου και υποθαλάμου) ανιχνεύθηκαν συχνότερα στο πλάσμα παιδιών με αυτισμό προσχολικής ηλικίας σε σχέση με παιδιά με φυσιολογική ανάπτυξη.⁵⁷ Αντισώματα κατά του εγκεφάλου τα οποία εικάζεται ότι ήταν ενεργά κατά την εγκυμοσύνη ανιχνεύθηκαν σε μητέρες παιδιών με αυτισμό από 2 έως 18 χρόνια μετά τη γέννηση του παιδιού αυτού.⁵⁸ Μελέτη με επίκεντρο

ενδιαφέροντος την περίμετρο της κεφαλής έδειξε συσχέτιση περιμέτρου κεφαλής με θετικό ιστορικό αλλεργικών/ανοσοβιολογικών διαταραχών στα άτομα με αυτισμό και σε πρώτου βαθμού συγγενείς.⁵⁹ Αν οι ανοσοβιολογικοί δείκτες στους οποίους έγινε αναφορά είναι ειδικοί στον αυτισμό δεν είναι ακόμη γνωστό. Πρόσφατες παρατηρήσεις παρουσιάζουν ενδείξεις για εκτροπή της λειτουργίας των μαστοκυττάρων, που αποτελούν σημαντικό παράγοντα του ανοσοβιολογικού συστήματος, με συνέπεια διαταραχή στο φράγμα αίματος-εγκεφάλου και κίνδυνος για φλεγμονή στον εγκέφαλο. Στην εκτροπή συμβάλλει χλωριούχος υδραργύρος (HgCl₂) ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα. Η παθολογική αυτή διαδικασία μπορεί να εξηγήσει τα γενικευμένα ευρήματα φλεγμονής στον εγκέφαλο που έχουν διαπιστώσει οι μελέτες που αναφέρθηκαν πιο πάνω.⁶⁰ Πρέπει εντούτοις να σημειωθεί ότι δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί η υπόθεση ότι ο υδράργυρος αποτελεί τοξικό παράγοντα κινδύνου για αυτισμό.

Αναπτυξιακοί παράγοντες (πρωτεΐνες) του εγκεφάλου

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει πρόσφατα στραφεί 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 τη μετανάστευση των νευρώνων στις τελικές τους θέσεις, την εγκατάσταση των δικτύων και την 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 τους παράγοντες αυτούς θα εξετασθεί κατωτέρω συνοπτικά. Εκτός από τους ανωτέρω, τρεις επιπλέον παράγοντες έχουν ερευνηθεί και σχετισθεί με αυτισμό σε ενήλικες από ομάδα ερευνητών του Ιαπωνικού Πανεπιστημίου Hamamatsu. Οι παράγοντες αυτοί είναι: ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας EGF (epidermal growth factor)⁶¹, ο μεταπλαστικός αυξητικός παράγοντας TGF-beta1 (transforming growth factor-beta 1)⁶² και το αιμοπετάλιο-ενδοθήλιο προσκολλώμενο μόριο PECAM-1 (platelet-endothelial adhesion molecule).⁶³ Οι παράγοντες EGF, 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 'υπερσεροτονεμία του αυτισμού'.⁶⁴ Η υπερσεροτονεμία εικάζεται ότι προϋπάρχει των παθολογικών εκδηλώσεων του αυτισμού και ότι είναι συνέπεια γονιδιακής εκτροπής.⁶⁵ 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 αυτό πιθανόν ξεκινάει η δυσλειτουργία του σεροτονεργικού συστήματος.⁶⁶ Πρέπει να σημειωθεί ότι η σεροτονίνη που παράγεται από το ίδιο τον εγκέφαλο αποτελεί οδηγό για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οργάνου αυτού στο έμβρυο.⁶⁷

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 όπως και σε σχέση με παιδιά χωρίς νευρολογική διαταραχή. Επιπλέον υπήρξαν παιδιά με αυτισμό που παράλληλα με τις αυξημένες τιμές του παράγοντα BDNF παρουσίασαν και αυτοαντισώματα γεγονός που ερμηνεύεται ως ένδειξη αμοιβαίας σχέσης μεταξύ BDNF και ανοσοβιολογικού συστήματος.⁶⁸ Εντούτοις άλλη μελέτη σε παιδιά με αυτισμό έδειξε διακύμανση του παράγοντα BDNF. Συγκεκριμένα οι τιμές του παράγοντα αυτού ήταν σημαντικά χαμηλότερες στις ηλικίες 0-9 χρόνων 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.⁶⁹ Σε ενήλικες με αυτισμό τα επίπεδα του παράγοντα BDNF βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα.⁷⁰ Τα ανόμοια αποτελέσματα των ερευνών δεν προσφέρονται για κάποια συγκεκριμένη ερμηνεία 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 επικεντρωθεί σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Τροποποίηση στην κωδικοποίηση των νευρολιγινών έχει ανασταλτική ενέργεια στις συνάψεις. Μελέτες σε πειραματόζωα δίνουν εγκυρότητα στις παρατηρήσεις που έχουν γίνει και στον άνθρωπο.^{50, 71, 72, 73, 74} Η διερεύνηση των νευρολιγινών και νευρεξινών μόλις έχει αρχίσει και είναι πιθανόν στο προσεχές μέλλον η δυσλειτουργία των νευροπεπτιδίων αυτών στην παθογένεια του αυτισμού να γίνει περισσότερο σαφής.

Πρωτεΐνη Reelin

Η πρωτεΐνη Reelin έχει διπλό ρόλο στον εγκέφαλο των θηλαστικών: πρώτον, κατά την εμβρυική ανάπτυξη οδηγεί στη σωστή θέση τους νευρώνες και τα ακτινωτά νευρογλοιακά κύτταρα και δεύτερον σηματοδοτεί οδούς νευρομεταβίβασης (pathways), σχηματισμούς της μνήμης, και πλαστικότητα των συνάψεων.⁷⁵ Εμπλοκή της πρωτεΐνης Reelin έχει υποθεθεί στην αιτιολογία της σχιζοφρένειας, σε διαταραχές του συναισθήματος και τον αυτισμό. Όσον αφορά τον αυτισμό παθολογοανατομική μελέτη 7 εγκεφάλων αυτιστικών ατόμων και σε σύγκριση με 10 εγκεφάλους υγιών ατόμων έδειξε σημαντικά μειωμένα τα επίπεδα της Reelin σε περιοχές των μετωπιαίων λοβών και στην παρεγκεφαλίδα.⁷⁶

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα των ερευνητικών προγραμμάτων που κατακλύζουν τη διεθνή βιβλιογραφία και δείχνουν την έκταση του ενδιαφέροντος για την διερεύνηση του αυτισμό, συχνά ποικίλουν αν και υπάρχει σύμπτωση σε κύρια σημεία. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ ερευνητικών προγραμμάτων μπορεί να οφείλονται σε ανομοιογενή δείγματα υποκειμένων όσον αφορά την ηλικία, τη βαρύτητα της διαταραχής, το βαθμό της συνυπάρχουσας νοητικής υστέρησης και τη μέθοδο διερεύνησης των συγκεκριμένων παραμέτρων του αυτισμού και ενδεχομένως διαφορές όσον αφορά τα εκλυτικά αίτια της αναπτυξιακής εκτροπής του αυτισμού. Ιδιαίτερη επιφύλαξη υπάρχει αν τα ευρήματα από μελέτες στις οποίες εξετάστηκε η λειτουργικότητα του εγκεφάλου σε άτομα με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας ισχύουν και για τα άτομα χαμηλής λειτουργικότητας που αποτελούν και την πλειονότητα αυτών με αυτισμό. Χωρίς αμφιβολία τα ερευνητικά αποτελέσματα τα οποία παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και επιβεβαίωση.

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 έχουν παρατηρηθεί κυρίως στους μετωπιαίους λοβούς και στις κατώτερες μοίρες των κροταφικών λοβών (ιππόκαμπος, αμυγδαλές, ατρακτοειδής έλικα), και στους κερκοφόρους πυρήνες που 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 κατά τις ενδείξεις συμβαίνουν κατά τα δυο πρώτα χρόνια της ανάπτυξης

του παιδιού ενώ η έναρξη της εκτροπής στον εγκέφαλο πιθανόν συμβαίνει νωρίτερα, δηλαδή κατά την κύηση προφανώς όταν υπάγει συνέργια γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, πιθανώς τοξικών, που μέχρι σήμερα είναι άγνωστοι.

Σημαντικό είναι το ενδιαφέρον της έρευνας στη διερεύνηση των νευροτροφικών παραγόντων οι οποίοι καθορίζουν τον βηματισμό της ανάπτυξης του εγκεφάλου και άλλων που πιθανόν συμβάλλουν στην έκκληση της αυτοάνοσης νευροανοσιακής αντίδρασης. Οι δυο ανωτέρω ομάδες παραγόντων είναι πιθανόν ότι συνεργούν. Οι νευροτροφικοί παράγοντες κωδικοποιούνται από γονίδια τα οποία μόλις έχουν αρχίσει να ερευνώνται είναι δε πιθανόν ότι ουσιαστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο νέο παιδί με αυτισμό θα προκύψουν από το πεδίο έρευνας της μοριακής βιολογίας του αυτισμού.

Βιβλιογραφία

1. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics of early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry* 1949, 19:416-426.
2. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943, 2:217-250.
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, Mallikarjuhn M, Keshavan S. Brain volume in autism. *J Child Neurology* 2001, 16:421-424.
6. Courchesne E., Carper R, Akshoomoff. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Am Med Ass*, 2003, 290:337-344.
7. Courchesne E. 2004. Brain development in autism: early overgrowth followed b premature arrest of growth. *Ment Retard Developm Disabil Res Reviews* 2004, 10:106-111.
8. Mraz KD, Green J, Dumont-Mathieu T, Makin S, Fein D. 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, Brock C, Abbott R, Dawson G. 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, Nalty T, Abbott R, Toth K. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in second year of life in autism. *Biol Psychiatry* 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 Adoles 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, 126:1182-92.
14. Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT et al. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *An Neurology* 2002, 52:588-596.
15. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Intern J Develop Neuroscience* 2005, 23:125-141.
16. Langen M, Durston S, Staal WG, Palmén SJ, van Engeland H. Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biological Psychiatry* 2007, 62:262-266.
17. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 2008, 23: 289-299.

18. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. 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. *Intern J Develop Neuroscience* 2005, 23:183-187.
20. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain & Development* 2003, 25:377-382.
21. van Daalen E, Swinkels SH, Dietz C, van Engeland H, Buitellar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurology* 2007, 37: 324-330.
22. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janotal, Mpntgomery M, Rutter M, Lantos P. A clinocopathological study of autism. *Brain* 1998, 121, 889-905.
23. Zikopoulos B, Barbas H. Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *J. Neuroscience* 2010, 30:14595-14609.
24. Spezio ML, Huang PY, Castelli F, Adolphs R. . Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *J. Neurosci.* 2007, 27:3994-7
25. Schumann CM, Amaral DC. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J. Neurosci* 2006, 26:7674-9
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, 24:6392-401.
27. Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, Alexander AL, Davidson RJ. Amygdala volume and nonverbal impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1417-1428
28. Barnea-Goraly N, Kown 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. *Neurosc Lett* 2007, 424:127-32.
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, Just MA, 2006. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 17:1687-1690.
33. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al.. Functional and anatomical cortical undreconnectivity in autism: evidence from an fMRI srtudy of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007, 17:951-61.
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* 2008, 18:289-300.
35. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol* 2007, 64:945-50.
36. Wickelgren I. Autistic brains out of synch? *Science* 2005, 308 :1856-1858.
37. Ramachandran VS, Oberman LM. Broken mirrors: A theory of autism. *Scientific American Reports: Special Edition on Child Development.* June 2007, 21-29.
38. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer Sy, Iacoboni M. 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. *Psycho Bull*, 2007, 133:310-27.
41. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004, 303 (5661):1157-62.
42. Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol* 2006, 16 (18), R802-4
43. Catmur C, Walsh V, Heyes C, et al.. Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr Biol* 2007, 17:1527-31.
44. Altschuler EL. Play with virtual pets as a method to improve mirror neuron and real world functioning in autistic children. *Med Hypothesis* 2007, 70: 748-9.
45. 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, 45:1859-68.
46. Folstein S., Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 pairs. *J Child Psychol Psychiat* 1977, 18:297-321.
47. Smalley SL. Asarnow RL. Spence MA. Autism and genetics: A decade of research. *Arch Gen Psychiatry* 1988, 45:958-961.
48. Rutter M. Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium. *J Abn Child Psychol* 2000, 28:3-14.
49. Pickles A, Starr E, Kazak S, Bolton P, Papanikolaou K, Bailey A, Goodman R, Rutter M. Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *J Child Psychol Psychiat* 2000, 41:491-502.
50. Autism Genome Project Consortium. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 39:319-328.
51. 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 Psychiat* 2005, 46:963-971.
52. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM et al. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *Am J Epidem* 2005, 161:916-925.
53. 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.
54. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005, 57:67-81
55. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, et al. Elevated cytokine levels in children with autism spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2006, 172:198-205.
56. Singer HS, Morris CM, Williams PN, et al.. Antibrain antibodies in children with autism and their unaffected siblings. *J Neuroimmunol* 2006,178:149-155.
57. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Waters J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *An New York Acad Scien* 2007, 1107:92-103.
58. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, Lee LC, Singer HS, Castaneda JA, Pearce DA. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun* 2007, 21:351-357.
59. Sacco R, Militerni R, Frolli A, Bravaccio C, Gritti A et al. Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1038-47.
60. Kempural D, Asadi S, Zhang B et al. Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 20.
61. 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.
62. 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.
 63. 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, 62:1056-8.
 64. Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R, Vuk T, Hock K, Jernej B Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2007, 37:1934-40.
 65. Wassink TH, Hazlett HC, Epping EA, Arndt S, Dager SR, Schellenberg GD, Dawson G, Piven J. Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:709-17.
 66. McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Research* 2007, (in press)
 67. Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *International J Develop Neuroscience* 2005 23:75-83.
 68. Connolly AM, Chez M, Streif EM, et al. 2006. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biol Psychiatry* 59, 354-363.
 69. 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 controlc. *Int Dev Neurosci* 2007, 25:367-72.
 70. Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M et al. Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol and Biological Psychiatry* 2006, 30:1529-1531.
 71. 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, 280:22365-74,
 72. 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.
 73. Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, et al. A neuroligin-3 mutation in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. *Science* 2007, 318(5847):71-76.
 74. Yamakawa H, Ovama S, Mitsunashi 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.
 75. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005, 10:251-257.
 76. Fatemi SH, Snow AV, Sary JM et al, Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 2005, 57: 777-787.