

Neuropatología del Autismo

Dra. Karen M. Weidenheim*

RESUMEN

El autismo es un síndrome conductual caracterizado por defectos en el lenguaje, en la comunicación, el juego imaginativo y actividad motriz estereotipada, repetitiva. Se denomina "autismo idiopático primario" aquellos casos en los que la conducta autista no está asociada a patología médica a la que atribuir los síntomas. Por el contrario, cuando hay una entidad nosológica clínicamente identificada y aparece conducta autista, entonces se habla del "síndrome doble". El estudio neuroanatómico de los cerebros de 51 casos con conducta autística mostró anomalías en estructuras del sistema límbico, que incluyeron al hipocampo, neocorteza y arquicorteza, y los núcleos límbicos del tálamo, hipotálamo y del tallo cerebral. En algunos casos las anomalías en la citoarquitectura cortical llevan a considerar un trastorno en la migración neuronal. Otros estudios atribuyen a las anomalías cerebelosas participación en la patogenia del autismo. También se han mencionado como factores causales de los trastornos en el complejo del autismo a los genes que controlan la ontogénesis del tallo cerebral, especialmente a los que participan en la unión pontobulbar. Cualquier defecto o defectos en los circuitos neuronales que determinan los patrones de conducta autística sirven, indudablemente, para explicar la diversa y a veces contradictoria neuropatología cerebral y, al mismo tiempo, la variabilidad de las manifestaciones clínicas en el complejo espectro del Autismo. Palabras clave: Autismo, Síndrome de Asperger, Síndrome de Rett.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(3): 133-137

ABSTRACT

Autism is a behavioral syndrome characterized by defects in language and communication, imaginative play, and repetitive, stereotyped activity. Autistic behavior may be present in individuals without known medical disorders that might account for the symptoms, and "primary idiopathic autism" is used to refer to these individuals. Autistic behavior may also occur in an individual known to have an additional, clinically diagnosable disease; the term "double syndrome" refers to these individuals. Neuroanatomic study of brain specimens from 51 individuals with autistic behavior has revealed pathology in the limbic system, including the hippocampus, limbic cortices and recently, limbic nuclei in the thalamus, hypothalamus and brainstem. In some cases, disruption of the neocortical structure has suggested a previous migration abnormality. Some studies have implicated cerebellar pathology in the pathogenesis of autism. Genes controlling brainstem development, especially those active at the ponto-medullary junction, have recently been suggested to be causative factors for autistic spectrum disorders. Defect(s) in one or more neural networks responsible for complex behaviors might explain the diverse, sometimes contradictory neuropathology observed in brains of individuals with autism, and also explain the variability in clinical manifestations of autistic spectrum disorders. Key words: Autism, Asperger's Syndrome, Rett disorder

Revista Mexicana de Neurociencia 2001; 2(3): 133-137

INTRODUCCION

El autismo es un trastorno del desarrollo conductual en la infancia; se manifiesta por anomalías de la interacción social recíproca, déficit en la comunicación verbal y no verbal, en las actividades imaginativas, y un repertorio restringido de intereses y actividades¹⁻⁵. Aunque el término "autismo" ha sido estrechamente usado para señalar a los individuos que manifiestan estos síntomas sin una etiología conocida ("autismo idiopático de la infancia"), estas mismas conductas autistas han sido

descritas también en asociación con otras entidades que incluyen el síndrome frágil X, espasmos infantiles, esclerosis tuberosa, síndrome de Rett, distrofia neuroaxonal y otros^{1,2,3,6,7,8}. Lo cual sugiere que diferentes enfermedades afectan sistemas cerebrales comunes, responsables de este síndrome de autismo conductualmente definido. Por lo tanto, es posible que la patofisiología de este síndrome clínico pueda ser aclarada con el estudio de las características neuropatológicas comunes, que se supone se originan durante el neurodesarrollo en individuos que llenen los criterios conductuales del autismo, sin importar la etiología específica de cada uno de ellos. El estudio en esos individuos podría contribuir a elucidar los mecanismos fisiopatológicos de la conducta de autismo^{1,2,3,5,6,7,8,9,11}.

RESUMEN DE LOS CASOS ESTUDIADOS

Los estudios neuropatológicos del autismo son escasos. Bauman y Kemper en Boston refieren 19 cerebros; nueve de ellos estudiados con la metodo-

*Profesora de Patología y Neurología Clínica División de Neuropatología, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, New York, USA

Correspondencia: Karen M. Weidenheim, M.D. Division of Neuropathology, C204 Montefiore Medical Center 111 East 210th Street Bronx, New York 10469 U.S.A.
(718) 920-4446 FAX (718) 653-3409

Agradecimientos: "A la (National Alliance for Autism Research) alianza Nacional para Investigación del Autismo, Princeton, New Jersey, USA, por el apoyo recibido para la realización de este trabajo.

logía neuropatológica clásica, inclusive técnica de Golgi, en cortes incluidos en celoidina^{9,10,11-19}; 11 de esos casos se ilustraron con fotografías sagitales y en los 19 se describió el peso cerebral. Además, descripciones de casos aislados se han hecho por otros grupos en un total de 16 muestras^{8,10,20-24}. Investigadores de Boston, Chicago y Nueva York, en colaboración, estudiaron 4 cerebros por medio de cortes de parafina y celoidina teñidos aparentemente con los métodos de rutina y con la técnica de Golgi²⁰. Otro grupo en Los Angeles publicó el estudio de 4 cerebros que lograron conjuntar en un período de 11 años; los cortes fueron teñidos con la técnica de Nissl²¹.

Un estudio similar de un cerebro fue reportado en Rochester, NY²³ y en ese mismo cerebro Rodier y colaboradores²⁴ estudiaron la unión ponto-bulbar en cortes seriados. Desde Francia se reportó también el estudio de un cerebro¹⁰. En 1999, se reportaron dos casos en los que se observó distrofia neuroaxonal⁸. Un grupo londinense reportó en 1993²² los pesos de cuatro cerebros; los mismos autores añadieron 6 cerebros en 1998 y un breve comentario de una séptima muestra²⁵.

En 1999, Courchesne y colaboradores²⁶ reportaron los pesos cerebrales en 5 casos, pero no dieron descripción de los hallazgos microscópicos. Por lo tanto, si se considera que no existe sobreposición de esos casos de autismo, se tiene un total de 51 cerebros de pacientes con conducta autista bien documentada que han sido reportados en la literatura.

Es posible que los estudios neuropatológicos de cerebros clasificados como "Psicosis Infantil"²⁷ hayan incluido cerebros de casos de autismo, lo que es difícil de precisar, dado que no hay información si alguno de esos casos fue o no de autismo. En la mayoría de los estudios antes mencionados no se utilizaron métodos de inmunohistoquímica con anticuerpos contra epítopes neuronales, sinápticos, del citoesqueleto y gliales.

El estudio de esos 51 cerebros, así como la información obtenida por métodos de neuroimagen, indican que varios sistemas neurales se hallan afectados en la patogenia de la conducta autista. La información clínica derivada del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere investigar también las conexiones de esos circuitos neurales, con el fin de obtener datos adicionales sobre la causa del complejo síndrome conductual que caracteriza al autismo.

HALLAZGOS MACROSCOPICOS RELEVANTES

La colección de Boston incluye 11 cerebros de individuos menores de 12 años y 8 mayores de 18 años. Kemper y Bauman¹¹ señalan que en 8 de los menores de 12 años hubo aumento significativo en el peso cerebral, pero no hubo diferencias

estadísticamente significativas en las muestras de los mayores de 18 años, aún cuando en 5 de ellos el peso cerebral fue menor de lo esperado, en 100-300 g²⁸. Bailey y colaboradores²² hallaron megalencefalia en 3 de 4 cerebros y posteriormente en 4 de 7 cerebros²⁵.

Solamente 1 de la serie estudiada por Darby²⁷ mostró aumento del peso cerebral. Sin embargo, en esos trabajos se señala que el estándar del peso cerebral normal varía ampliamente. Si se considera el peso cerebral aumentado en algunos casos de autismo en personas jóvenes, junto con otra evidencia de maduración neuronal retardada o incompleta, sugiere que deberían llevarse a cabo investigaciones sobre migración neuronal y apoptosis. Además, es posible que el peso cerebral disminuido en algunos casos de autismo en individuos de mayor edad puede indicar que haya ocurrido muerte neuronal (apoptosis) durante el curso de la vida.

NEOCORTEZA Y SUBSTANCIA BLANCA

De los 7 cerebros estudiados por Bailey y colaboradores²⁵ en 5 se halló patología en la laminación neocortical, y aumento en la densidad neuronal y heterotopias en 4 de ellos.

En uno de los casos hubo macrogiria en las circunvoluciones temporales y desplazamiento dorsal del hipocampo; sin embargo, en los otros 6 el patrón de las circunvoluciones no mostró alteraciones. El resto de los 51 cerebros de autismo no han mostrado patología neocortical, aunque la corteza límbica (del cíngulo y órbita-frontal) puede ser anormal (*vide infra*).

El estudio de 4 cerebros de autismo, con la técnica de Golgi no demostró anomalías en la arborización dendrítica y espinas en regiones múltiples del cerebro -neocorteza, sistema límbico y cerebelo- ni otro tipo de neuropatología que pudiese asociarse a la patogenia de la conducta de autismo²⁰. Bauman y Kemper no hallaron evidencia de cambios neocorticales en sus casos^{9,11,13,14}. Weidenheim y colaboradores⁸ describieron esferoides escasos en la neocorteza de 2 casos de distrofia neuroaxonal con sintomatología de autismo.

Las alteraciones en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana y del fosfato de alta energía en la corteza prefrontal de personas con autismo sugieren que las membranas neuronales y/o sinápticas pueden estar también alteradas⁴⁶.

Sin embargo, investigaciones más recientes con metodología de resonancia magnética sugieren que puede haber atrofia en la neocorteza parietal y las porciones posteriores del cuerpo calloso donde cruzan las fibras del lóbulo parietal²⁹⁻³¹. Además, el estudio clínico de los movimientos sacádicos, reflejos y voluntarios³², indi-

ca posible disfunción de la corteza prefrontal y sus conexiones al lóbulo parietal.

SISTEMA LIMBICO

Bauman y Kemper^{9,12} describen anomalías neuronales en el sistema límbico de individuos con autismo: aumento en la densidad neuronal de la capa de células piramidales del hipocampo, subículo y cortezas entorrinal y anterior del cíngulo. Además, hubo mayor densidad neuronal en la amígdala, cuerpo mamilar y núcleo septal medial, pero disminución de neuronas en la Banda Diagonal de Broca. En todas esas áreas hubo reducción en la talla neuronal y, con la técnica de Golgi, se demostró disminución del árbol dendrítico en las células piramidales de los sectores CA1 y CA4 del hipocampo^{9,18}. Bauman y Kemper interpretaron esas anomalías como índice de maduración retardada, específicamente un defecto del desarrollo^{11,12}.

Si se tiene en consideración las extensas conexiones de las estructuras límbicas con el resto del cerebro, es posible que esas anomalías puedan constituir el substrato anatómico de las alteraciones en la conducta social, lenguaje y funciones cognitivas en los autistas^{9,12,33,34,35}. Por el contrario, Bailey y colaboradores²⁵ no hallaron alteraciones en el hipocampo en 4 de sus 7 casos; en 1 no se pudo estudiar, y en los restantes dos sólo había aumento en la densidad neuronal. La amígdala del séptimo contenía acúmulos de neuronas grandes.

TALLO CEREBRAL Y CEREBELO

Anomalías en la arquitectura cerebelosa han sido descritas por varios autores^{9,16,17,19,20,21}. Los estudios del grupo de Boston contribuyeron con los hallazgos más interesantes; en sus casos, mayores de 20 años de edad, hubo disminución del número de neuronas las cuales eran pequeñas y pálidas en los núcleos fastigial, globoso y emboliforme. En cambio, en los casos menores de 12 años de edad, hubo número normal de neuronas con aumento de tamaño en esos tres núcleos; en el núcleo dentado hubo alteraciones en su morfología. En el núcleo olivar inferior las neuronas fueron pequeñas y pálidas pero en número normal aunque con tendencia a formar acúmulos en la periferia⁹. Según Bauman y Kemper^{9,13} esas anomalías sin astrogliosis, ocurren antes de las 30 semanas de vida intrauterina y representan persistencia de los circuitos fetales que a medida que el sujeto crece se convierten en neuronas pequeñas y pálidas. Las conexiones extensas del cerebelo con el sistema límbico y la neocorteza pueden indicar que el cerebelo modula las funciones corticales superiores que están alteradas en el autismo^{9,36,37,38}.

Investigadores del grupo británico²⁵, del grupo

de Boston^{9,11,16,17,19} y algunos otros²⁰⁻²¹ han encontrado disminución en el número de neuronas de Purkinje y granulares con o sin gliosis, en la corteza cerebelosa y ocasionalmente neuronas de Purkinje heterotópicas en la capa molecular. Sin embargo, el grupo británico sí describe proliferación de la glía de Bergmann, demostrada con la tinción de la proteína glial fibrilar ácida en 6 de sus 7 casos, asociada a la disminución del número de neuronas de Purkinje. La interpretación de esta patología implica que ha sido adquirida durante la vida del individuo. En dos casos el núcleo dentado se halló discontinuo con o sin placas de sustancia gris subcortical ectópica; en 4 de 6 casos el núcleo olivar inferior mostró displasia y en 4 de 7 hubo neuronas ectópicas en la cercanía de la oliva. Otras anomalías menores encontradas en 6 casos se interpretaron igualmente como originadas durante el desarrollo.

Independientemente, estudios con resonancia magnética han confirmado anomalías cerebelosas en el autismo³⁹ pero no en todos los casos^{40,41}. Así mismo, por medio de estudios de neuroimagen, se ha descrito disminución del tamaño del tallo cerebral en pacientes con autismo⁴¹⁻⁴⁵. Este hallazgo parece ser inespecífico para el autismo ya que se ha encontrado en otros casos de retardo mental⁴⁶. En un caso de autismo sin expresión facial, Rodier y colaboradores²⁴ encontraron pérdida neuronal en el núcleo del nervio facial y en la oliva superior; estos mismos autores en modelos de roedores sugirieron que ese defecto puede ocurrir durante el cierre del tubo neural cuando pueden alterarse los neuroblastos en la lámina basal del rombencéfalo. Si así fuese es indudable que las otras alteraciones encefálicas responsables de la sintomatología en el autismo deben haber ocurrido simultáneamente.

Las estructuras que se derivan de la quinta rombómera, incluido el núcleo del nervio facial, se deben al gene HOXA1. Los estudios de frecuencia genética muestran variaciones significativas de lo esperado en los genotipos del HOXA1 en individuos con autismo, y en sus familiares, lo cual implica a ese gene o genes relacionados con la etiología del autismo⁴⁷. Aún se halla pendiente, con métodos neuropatológicos modernos, el estudio sistemático del tallo cerebral en casos de autismo.

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Los niveles de gangliósidos y de la PGFA en el LCR de personas con autismo se hallan aumentados, lo que sugiere que podría haber alteraciones en la integridad sináptica⁴⁸. El aumento en la PGFA puede ser inespecífico o tener correlación con sinapsis o axones disfuncionales⁴⁹.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Las técnicas de neuroimagen modernas sugieren la existencia de otras patologías en el autismo, pero que no ha sido detectada por los estudios neuropatológicos. Indudablemente el uso de métodos modernos de biología molecular, bioquímicos y marcadores inmunohistoquímicos, asociados a las técnicas tradicionales de neuropatología, darán contestación a todas las preguntas generadas por las observaciones clínicas y neurorradiológicas.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos en la mayoría de los casos sugieren que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo, aunque algunos casos se hallan asociados a una entidad nosológica bien definida. En ambos casos el autismo se puede considerar ligado a un factor común: funcionamiento anormal de sistemas neuroanatómicos específicos que da lugar a la sintomatología del autismo. El conocimiento logrado sugiere un sistema límbico anormal en la mayoría de los casos de autismo en los cuales el hipocampo, el prosencéfalo basal, las cortezas del cíngulo y órbito-frontal, están afectadas específicamente.

La afección de la neocorteza no es tan evidente; se requieren investigaciones adicionales para definir el papel que desempeña la patología neocortical que ocurre en algunos de los casos de autismo. Así mismo es necesario precisar qué papel desempeña el tálamo y cada uno de sus núcleos, y

lo mismo puede decirse sobre la participación, hasta ahora discutida, del cerebelo como causa de sintomatología de autismo. Sin embargo, dado los hallazgos del grupo de Boston, es necesario continuar el estudio de las conexiones del cerebelo con las estructuras diencefálicas y telencefálicas.

En resumen, los conocimientos actuales sugieren que el autismo es un trastorno de conectividad que frecuentemente, aunque no exclusivamente, se origina durante el periodo de gestación que podría continuarse con un proceso degenerativo, cuando menos hasta la adultez temprana.

Recientemente se han identificado anomalías en la síntesis de serotonina en individuos con autismo lo cual hace pensar que los sistemas serotoninérgicos podrían estar afectados⁵⁰; sin embargo, la complejidad de los circuitos cerebrales, especialmente en el sistema límbico⁵¹, y la presencia de múltiples neurotransmisores en un área anatómica dada del cerebro, sugieren que deben llevarse a cabo investigaciones en otros sistemas de neurotransmisores.

Aunque actualmente se acepta que el autismo constituye un trastorno intrínseco del cerebro todavía se requiere una gran cantidad de investigaciones que permitan elucidar los trastornos bioquímicos y fisiológicos que generan las alteraciones patológicas. La aplicación de métodos de neurociencia básica al material clínico permitirá establecer con precisión la patogenia y generar terapia efectiva en el autismo.

REFERENCIAS

1. Swaiman KF. *Pediatric neurology: principles and practice*. St. Louis: Mosby, 1994, pp. 1024-1026.
2. Rapin I. *Autistic children: diagnosis and clinical features*. *Pediatrics* 1991;87(Suppl):751-760.
3. Rapin I. *Autism: a syndrome of neurological dysfunction*. In: Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, Casaer P (eds). *Fetal and perinatal neurology*. Basel: Karger, 1992, pp. 1-18.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
5. Gillberg C. *Subgroups in autism: are there behavioral phenotypes typical of underlying medical conditions?* *J Intel Disabil Res* 1992;36:201-214.
6. Folstein SE, Piven J. *Etiology of autism: genetic influences*. *Pediatrics* 1991;87(Suppl):767-773.
7. Rutter M, Bailey A, Bolton P, Le Couteur A. *Autism and known medical conditions: myth and substance*. *J Child Psychol Psychiat Allied Discipl* 1994;2:311-322.
8. Weidenheim KM, Goodman LA, Dickson DW, Gillberg C, Rapin I. *Etiology of autistic behavior: clues from two cases with an unusual variant of neuroaxonal dystrophy*. *J Neuropathol Exper Neurol* 1999; 59: 523.
9. Bauman ML, Kemper TL. *Neuroanatomic observations of the brain in autism*. In: Bauman ML, Kemper TL (eds). *The neurobiology of autism*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994, pp. 119-145.
10. Guerin P, Lyon G, Barthelemy C, Sostak E, Chevrollier V, Garraye B, Lelord G. *Neuropathological study of a case of autistic syndrome with severe mental retardation*. *DevelopMed Child Neurol* 1996;38:203-211.
11. Kemper TL, Bauman M. *Neuropathology of infantile autism*. *J Neuropathol Exper Neurol* 1998;57:645-652.
12. Bauman ML. *Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism*. *Pediatrics* 1991;87(Suppl):791-796.
13. Bauman M, Kemper TL. *Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism*. *Neurol* 1985;35:866-874.
14. Bauman ML, Kemper TL. *The brain in infantile autism: a histoanatomic case report*. *Neurol* 1984;34(Suppl 1):275.
15. Bauman ML, Kemper TL. *Limbic and cerebellar abnormalities-consistent findings in infantile autism*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:369 (Abstract).
16. Bauman ML, Kemper TL. *Limbic involvement in a second case of early infantile autism*. *Neurol* 1987;37(Suppl 1):147 (Abstract).
17. Bauman ML, Kemper TL. *Developmental cerebellar abnormalities: a consistent finding in early infantile autism*. *Neurol* 1986;36(Suppl 1):190 (Abstract).
18. Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. *Hippocampus in autism: a Golgi analysis*. *Acta Neuropathol* 1996;91:117-119.
19. Bauman ML, Kemper TL. *Abnormal cerebellar circuitry in autism?* *Neurol* 1989;39(Suppl 1):186 (Abstract).
20. Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, DeLong GR, Swisher CN. *Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior*. *Arch Neurol* 1980;37:749-753.
21. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, Ritvo A. *Lower Purkinje cell counts in the cere*

- bella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiat* 1986;143:862-866.
22. Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993;341:1225-1226.
 23. Coleman PD, Romano J, Lapham L, Simon W. Cell counts in cerebral cortex of an autistic patient. *J Autism Dev Disorders* 1985;15:245-255.
 24. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Compar Neurol* 1996;370:247-261.
 25. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
 26. Courchesne E, Muller RA, Saitoh O. Brain weight in autism: normal in the majority of cases, megalencephalic in rare cases. *Neurology* 1999;52:1057-1059.
 27. Darby JH. Neuropathologic aspects of psychosis in childhood. *J Autism Child Schiz* 1976;6:339-352.
 28. Bauman ML, Kemper TL. Is autism a progressive process? *Neurol* 1997;48(Suppl):A285 (abstract).
 29. Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *Am J Roentgenol* 1993;160:387-393.
 30. Berthier ML. Corticocallous anomalies in Asperger's syndrome. *Am J Roentgenol* 1994;162:236-237.
 31. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995;52:794-801.
 32. Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999;52:917-922.
 33. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978;35:777-786.
 34. Maurer RG, Damasio AR. Childhood autism from the point of view of behavioral neurology. *J Autism Devel Disorders* 1982;12:195-205.
 35. Bachevalier J, Merjanian PM. The contribution of medial temporal lobe structures in infantile autism: a neurobehavioral study in primates. In: Bauman ML, Kemper TL (eds). *The neurobiology of autism*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994, pp. 146-169.
 36. Heath RG, Harper JW. Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala, and other temporal lobe sites: evoked potential and histological studies in monkeys and cats. *Exp Neurol* 1974;45:268-287.
 37. Heath RG, Dempsy CW, Fontana CJ, Myers WA. Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol Psychiat* 1978;13:501-529.
 38. Schmahmann JD. The cerebellum in autism: clinical and anatomic perspectives. In: Bauman ML, Kemper TL (eds). *The neurobiology of autism*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994, pp. 195-226.
 39. Courchesne E, Townsend J, Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1997;44:214-223.
 40. Filipek PA. Quantitative MRI in autism: the cerebellar vermis. *Current Opinion Neurol* 1995;2:134-138.
 41. Piven J, Nehme E, Simon J, Barta P, Pearson G, Folstein SE. Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiat* 1992;31:491-504.
 42. Gaffney GR, Kuperman S, Tsai LY, Minchin S. Morphologic evidence for brainstem involvement in infantile autism. *Biol Psychiatry* 1988;24:578-586.
 43. Holtum JR, Minshew NJ, Sanders RS, Phillips NE. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry* 1992;32:1091-1101.
 44. Hashimoto T, Murakawa K, Miyazaki M, Tayama M, Kuroda Y. Magnetic resonance imaging of the brain structures in the posterior fossa in retarded autistic children. *Acta Paediatr* 1992;81:1030-1034.
 45. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Sakurama N, Yoshimoto T, Murakawa K, Kuroda Y. Reduced brainstem size in children with autism. *Brain Dev* 1992;14:94-97.
 46. Minshew MJ, Goldstein G, Dombrowski SM, Panchalingam K, Pettegrew JW. A preliminary 31P MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry* 1993;33:762-773.
 47. Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Weitkamp LR, Rodier PM. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology* 2000;62:393-405.
 48. Lekman A, Skjeldal O, Sponheim E, Svennerholm L. Gangliosides in children with autism. *Acta Paediatr* 1995;84:787-790.
 49. Ahlsen G, Rosengren L, Belfrage M, Palm A, Haglid K, Hamberger A, Gillberg C. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of children with autism and other neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1993;33:734-743.
 50. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, Chugani HT. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287-295.
 51. Nieuwenhuis R, Voogd J, Van Huijzen C. *The human central nervous system. A synopsis and atlas*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988.

