

Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler

Autism: clinical and neurobiological features, early diagnosis, treatment and some current developments

Barış Korkmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı otizmin klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanısı ve tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların gözden geçirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: PubMed arama motoru kullanılarak otizmin klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanısı ve tedavisi ile ilgili geçmişte yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Ayrıca konuyla ilgili kitap bölümleri de çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Otizm nörobiyolojik bir sendrom olup farklı mekanizmalar üstünden birçok farklı alt tipi olan bir hastalıktır. Genetik temelde ama çevresel koşullardan da etkilenen nöroanatomik devrelerin tutulma yaygınlığına ve derecesine bağlı olarak klinik belirtiler ortaya çıkar. Klinik özellikler arasında toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma ve davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntünün olması, duyu ve davranış sorunları vardır.

Çıkarımlar: Otizmin kesin bir tedavisi yoktur ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Erken tanı ile erken bir uygun eğitimin başlaması uyum becerilerini oldukça artırabilir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 80. Yıl: 37-44*)

Anahtar sözcükler: Erken tanı, klinik özellikler, nörobiyolojik özellikler, otizm, tedavi

Summary

Aim: The aim of this study is to review the studies about clinical and neurobiological features, early diagnosis and treatment of autism.

Material and Method: A computerized literature search was conducted using PubMed to retrieve studies about clinical and neurobiological features, early diagnosis and treatment of autism in addition to many references given to the textbooks.

Results: Autism is a neurobiological syndrome which has many subtypes through different mechanisms. The severity and the profile of clinical presentation depend on the degree and pervasiveness of involvement of overlapping neuroanatomical circuits. Among the clinical signs are impairment in social interaction and communication and restricted repetitive and stereotyped patterns of behavior, interests, and activities, sensory and behavioral disturbances.

Conclusions: There is no cure for autism and it is a lifelong disorder. Early diagnosis and beginning of early and appropriate educational intervention may improve adaptive skills. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 80th Year: 37-44*)

Key words: Autism, clinical features, early diagnosis, neurobiological features, treatment

Giriş

Otizimli bir çocukla en çarpıcı yaşantı, karşılıklılık içeren iletişimin ve insanın çoğu kez kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarla bile kurduğu türden bir zihinsel temasın neredeyse olmayışıdır. Karşılıklı anlamlı ve iletişimsel bilgi içeren bir göz temasının yokluğu çoğu kez ilk fark edilen belirtilerendir. İnsanlara, duygularına ve insan ilişkilerine karşı kayıtsızdır, ötekilerine eşya gibi davranır ya da onlar karşısında uygunsuz kaygı ve korkular yaşar. Duyguları ulaşılmazdır.

Gerçek bir iletişim gereksinimi yoktur. Biyolojik gereksinimleri doğrultusunda ve çoğu kez ağlayarak ya da bir başkasının elinden tutup çekerek ifade eder. Bu özellikler çoğu kez çocuğun konuşmaya başlamasından önce de bellidir. Yine de otizmin özellikle erken tanısında bazı zorluklar vardır. Çok küçük çocuklarda otizme özgü belirtilerin ne olduğu konusunda veriler yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmanın amacı otizmin klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanısı ve tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların gözden geçirilmesidir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Barış Korkmaz, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel: +90 414 30 00-21235 E-posta: bkorkmaz@istanbul.edu.tr

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Gereç ve Yöntem

PubMed arama motoru kullanılarak otizmin klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanısı ve tedavisi ile ilgili geçmişte yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Ayrıca konuyla ilgili kitap bölümleri de çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen çalışmalar arasında özellikle güncel gelişmeleri içeren son dönem çalışmalara öncelik verilmiştir.

Bulgular

Tanı süreci

Tanısı için kullanılan gözleme dayalı ölçüler, hep bir şeylerin yokluğuna ilişkin olup, bunların olup olmadığı ancak ileri yaşlarda belli olur. Örneğin bir çocuğun konuşma düzeyi hakkında ancak 1-2 yaşları arasında bir karara varılabilir. Benzer şekilde sembolik oyun oynama yetisi ya da yaşitlarıyla iletişim kurma becerileri de ileri yaşlarda değerlendirilebilir. Bir yanda da olabildiğince erken bir tanı, özel eğitimin bir an önce başlatılması açısından önemlidir. Çünkü küçük çocuklar, öğrenme çağında büyük potansiyeller taşıyor ve eğitimin sonuçlarından daha fazla yarar görürler. Erken tanı ailenin de sürece daha iyi hazırlanmasına olanak tanıyarak bir strateji belirlemesine neden olabilir. Öte yandan yersiz endişelerle aileyi tedirgin etmemek de gerekir. Çünkü normal bir çocuğun da gelişimi boyunca bazı otistik belirtiler görülebilir. Bunlar gelip geçici ve hafif şiddettedir.

Güvenilir tanı koymak için çocuğun birçok defa, belli aralıklarla, değişik ortamlarda ve birden fazla uzman tarafından görülmesi uygundur. Otistik çocuğun davranışlarını sistematik olarak gözlemek, değerlendirmek ve aileye ayrıntılı sorular sorabilmek için bazı yöntemler geliştirilmiştir (1). "Checklist for Autism in Toddlers" (CHAT) bu amaçla geliştirilmiş, gelişmiş ülkelerde ev ziyaretine giden hemşirelerin 18 ayını doldurmuş çocuklara uyguladığı bir testtir.

Otistik çocuklar ağırdan çok hafife uzanan bir çizgi üzerinde klinik tablo sergilerler. Ağır otistiklerde tüm belirtiler olanca şiddetiyle görülür. Bu nedenle tipik otizmin ve /veya ağır otizmin tanısı, klinisyenler açısından genel olarak sorun oluşturmaz. Çok hafif belirtilerle seyreden ya da birçok tipik belirtinin olmadığı atipik otizm formları iyi tanınmaz. Ayrıca zekâ geriliği, dikkat sorunları, doğuştan işitme ve/veya görme engelli çocuklar ve gelişimsel dil sorunu olanlarda otizm tanısı klinik açıdan zor olabilir. Otizmliler tanımlanması için kullanılan birçok davranış özelliği vardır ama, genellikle hiçbir otistikte bu özelliklerin tümü bulunmaz ve sıklıkla hepsi aynı anda görülmez.

Otizmliler çocuklar tipik olarak bir alanda gelişip başka bir alanda gerilik gösterebilirler. Örneğin bir çocuk hala baş baş yapmayı öğrenemezken, bir yapboz bulmacasını başarıyla bitirebilir. Hafif otistikler zamanla konuşabilir, göz teması kurar ve normal eğitim alabilirler. Tablonun ağırlığı çocukların zekâ düzeyleri ve dil sorunlarının derecesiyle ya-

kıdan ilgilidir. Yaşla beyin gelişiminin sürmesine bağlı olarak belirtiler değişir. Bu nedenle kesin tanı için genel olarak 3 yaşını bitirmesi beklenir.

Klinik belirtiler

Otizm belirtileri üstüne 8 aylıktan itibaren kuşkulananmak olasıdır. Karşılıklı ortak dikkatin (joint attention) gelişmemesi; göz göze gelindiğinde anlamlı bir iletişimin yeterli süre ve kalitede kurulmaması, taklit yetisinde bozukluk (normal bir yeni doğan kendisine dil çıkaran annesine yanıt olarak dil çıkarabilir), jest gelişiminde bozukluk (baş baş veya bay bay jestinin gelişmemesi) başlıca özelliklerdir. Otizmliler çocukların işaret parmaklarını doğrudan istediği ya da ilgi çekmek istediği bir nesneye yöneltmediği, en fazla kabaca bir yön belirtir gibi bir hareket yaptığı gözlenir.

Çevresindeki nesnelere ve oyuncaklarla ilgilenmeme bir başka önemli bulgudur. Otizmliler bir çocuk bir oyuncak arabayı yere koyup sürmektense eline alıp tekerleklerini saatlerce havada döndürebilir ya da bir ayakkabı bağcığını alıp gözlerinin önünde sallar durur. Buna karşın ev içindeki bazı eşyalarla örneğin mutfak eşyaları ile çok ilgilenebilirler. Oyun oynayabilenlerde ise çoğu kez sembolik oyun hiç gelişmez.

Dil ve konuşma gelişimi: Ailenin en büyük endişe kaynağı ve hekime başlıca başvuru nedeni konuşmadaki gecikmedir. İsmiyle seslenildiğinde hiç dönmeleri veya canı istediği zaman, işine geldiği zaman dönmeleri, çağrıldıklarında tepki vermemeleri otizmin ilk fark edilen belirtilerinden biri olup önce sağır oldukları sanılır ve bu nedenle kulak burun boğaz uzmanına götürülürler (2). Otizmliler çocukların yaklaşık yarısında konuşma anlamlı bir iletişim aracı olacak şekilde gelişmez, beş yaşından sonra bu olasılık düşer. Nadiren 10 yaş ve sonrası konuşanlar vardır (3). Hiç konuşmayabilirler (mutizm) ya da söylenenleri tekrarlarlar (ekolali) ya da klişe tarzında konuşmaları olur; özellikle reklam klişelerini çabuk kapabilirler. Kendilerinden başkasıymış gibi isimleriyle, o ya da sen olarak söz ederler. Sadece istek bildirme amacıyla ve kısa cümlecikler kurarak konuşurlar. Öğrendikleri sözcükleri bir daha hiç söyleyemeyebilirler ya da hiç konuşmazken birgün aniden karmaşık bir tümce kurabilirler. Konuşmalarında bazen geçici bazen kalıcı gerilemeler olur. Bazı sözcükleri, cümlecikleri ya da soruları kalıp halinde ısrarla tekrarlayabilirler. Bazen anlamsız ve özel anlamlı sözcüklerle kendilerine özgü bir dil geliştirebilirler. Konuşmanın tınısı, vurgusu, hızı, ritmi ve entonasyonunda anormallikler mevcuttur. Çok yüksek ses ya da fısıltıyla konuşabilirler. Konuşmada duygusal ifade yoktur, ses tonunda yersiz değişimler olur. Hafif otistikler 4-5 yaş civarında tümce kurarlar. Zamanında ya da geç de olsa yaşitlarını yakalayarak dilbilgisi açısından yeterli düzeyde konuşmaya başlayan otistiklerde görülen değişik konuşma özellikleri "semantik-pragmatik dil bozukluğu" olarak bilinir. Tüm otistiklerin yaklaşık yarısı 5 yaşına geldiklerinde bile işe yarar bir dil geliştiremez ama pek çoğu işaret dili, resim tahtaları, bilgisayarlar ve benzeri araçlarla iletişimi sağlayabilirler.

Davranış sorunları, ilgi alanlarının darlığı, sınırlılığı ve tuhaflığı: Davranış sorunları stereotipiler, aşırı hareketlilik, öfke nöbetleri, saldırganlık, oto-mütilyasyon, uygunsuz korkular, tikler, uyku ve yeme sorunlarıdır. Gündelik yaşamlarındaki değişimlere karşı çok direnç gösterebilirler ve aynılık üzerinde ısrar edebilirler. Sıradan değişikliklere karşı anormal tepkiler gösterebilirler (örneğin masada oturduğu yerin değişmesi ya da yeni perdelerin gelmesi ile çok gergin ve huzursuz hale gelebilirler). Nesnelere ve gündelik yaşamın rutin düzenine bağımlılık otistik çocuğu olan aileler için zor olabilir, çünkü bu düzendeki en küçük bir sapma bile öfke nöbetlerine neden olur.

Hareketin kendisi, örneğin sürekli olarak kapıyı ya da elektrik düğmelerini açıp kapama, oyuncak arabaların tekerleklerini ya da döner koltukları döndürüp durma, bir vantilatörün dönüşünü seyretme şeklinde başlıca ilgi kaynağı olabilir. Asansörlerle, trenlerle ya da dinazorlarla aşırı ilgilenebilirler. Nesnelere parçaları ile sürekli ilgilenirler, örneğin kapı kolu ile ya da düğmelerle uğraşabilirler. Beden parçaları ile ilgilidirler; sürekli ellerine bakar ve parmakları ile oynarlar. Cansız nesnelere aşırı düşkünlük, koleksiyonculuk görülebilir. Plastik bir silgi ya da bir ip parçasını takıntı derecesinde yanından hiçbir zaman ayırmayabilirler. Bir konu ile aşırı ilgilenirler (sokak levhaları, araba plakaları, alfabe, sayılar, köprüler vb. birçok şey konu olabilir. Bir süre sonra ilgilendikleri eşya, kişi, konu ya da eylem değişebilir, yerine başkaları geçer. Sürekli aynı konuda konuşmak isteyebilirler. Ayrıntılara takılabilirler. Rutin (gündelik yaşam etkinlikleri) ve ritüelleri (merasim) izlemede mantıksız ısrar gösterebilirler (örneğin odayı terk etmeden her şeye dokunurlar, bir yeri terk etmeden tüm tuvaletleri gezerler, okulda başka bir sıraya oturmayı reddederler, okula her gün aynı yoldan gitmek isterler).

Duyu sorunları: Otizmi olan çocuklar bir ya da birkaç duyusundan (tad, dokunma, işitme, görme gibi) gelen uyarılara karşı aşırı bir tepki verebilirler ya da tepkisiz kalabilirler. Alarm saatinin sesinden dehşete kapılabilir fakat bir araba kornasının sesinden hiç bir rahatsızlık duymayabilirler. Bazen kulaklarını bazen gözlerini elleriyle kapatırlar. Çok kuvvetli bir işığa uzun süre gözlerini dikip kalabilir ya da çok hafif bir sesi saatlerce dinleyebilirler. Hareket eden, dönen ve parlak nesnelere çok uzun süre bakabilirler. Ağrıya karşı ileri derecede duyarsız, acıya karşı dayanıklı olabilirler.

Epilepsi: Otistiklerin yaklaşık 1/3'ü epileptiktir. Bu nöbetler en sık olarak ilk 3 yaşta ve pubertede görülür. Bazı epilepsi nöbetleri çok kısa süreli, belli belirsiz ya da kısa süreli bir dalgınlık şeklinde olur ve fark edilip tedavi edilmezse çocuğun gelişimini ve eğitimini bozabilir. Antiepileptik tedaviye yanıt veren ve geri dönüşümlü epilepsi-otizm tabloları vardır. Bazı epilepsi tabloları (West Sendromu, Landau-Kleffner Sendromu) otizmle yakından ilişkilidir. Angelman ve Rett Sendromu gibi genetik hastalıklarda otizm, ağır EEG anormallığı ve dirençli epilepsi nöbetleri bir aradadır.

Zeka: Olguların yarısı kadarında zeka bölümü 70'in altındadır (4). Zekâ geriliği olanlarda epilepsi, saldırganlık, uyku sorunları, işitme ve görme engeli gibi ek sorunlar daha belirgindir. Otistiklerin %10'u bazı üstün yetilere (matematik, sanat, müzik ve mekanik vb.) sahiptir (5); %1'inde ise "savant" adı verilen çok özel yetiler izlenir. Uçuş ve tren tarifeleri, araba plakaları, tarihi olayların gün ve yerleri, kimyasal formüller, yıllar önce duyulan bir şarkının tam olarak sözleriyle hatırlanması, yıllar önce görülen bir resmin tüm ayrıntıları, şehir telefon rehberindeki tüm numaralar gibi ham bellek gerektiren ya da uzak geçmişe yönelik bellek kapasitesi gerektiren işlerde başarılıdırlar.

Otistik gerileme (regresyon): Tüm otistiklerin %20-30'unda otistik belirtiler tamamen normal bir doğum ve gelişimi takiben 8 ay-2 yaş arası bazen aniden, sıklıkla aylar içinde ortaya çıkar. Bu genellikle 5-10 sözcük öğrenip 12-30 ay arası öğrendikleri konuşmayı unutma şeklinde olabilir (6). Otistik gerileme bazen epilepsi nöbetleri ile ilişkilidir (7).

Otizmin görülme sıklığı ve yaygınlığı

Otizm, hafif ve atipik formları hesaba katıldığında oldukça sık rastlanan ciddi hastalıklardan biridir. Tüm ırk, ulus ve sosyal sınıflarda görülür. Son 15 yılda kuzey Quebec Inuitlerinde (çok balık yiyorlar ve çok civa almalarına karşın) otizm bildirilmemiştir. Tipik otizmin prevalansı 1000'de 1, atipik ve ilişkili bozuklukların ise 1000'de, 6,2'dir (insidans 10 000 doğumda 25-88 arası) (8, 9).

Prevalanstaki artış 1966 ve 1991 arası 10000'de 4,4 iken 1992-2001 arası 12,7 olarak bildirilmiştir. Bu durum medyada ve aile destekli kuruluşlar arasında bir çeşit epidemiden söz edilmesine yol açmıştır (10). Bu da bilimsel olarak doğrulanamayan çeşitli etkenlerin otizme yol açtığı, otizmin sonradan edinilmiş bir hastalık olduğu inancının yaygınlık kazanmasına neden olmuştur. Ama, bu artışın temel nedenleri tanı ölçütlerinin daha çok sayıda çocuğu içine alacak şekilde değişmiş olması, hastalığın farkındalığının artmış olması ve örneğin bu nedenle daha önce zihinsel engelli tanısı konan çocuklarda otizm tanısının daha fazla konur olmasıdır.

Otizimde etiyoloji

Otizm nörobiyolojik bir sendrom olup farklı etiyolojik ve farklı mekanizmalar üstünden birçok farklı alt tipi olan bir hastalıktır. Otizme özgü klinik belirtiler, başka birçok nörolojik, genetik ve metabolik hastalıkta görülür (11,12). Otizmi olan çocukların en az %10'unda Tuberoz Skleroz, Frajil X, Rett ve Down Sendromu tanısı vardır. Tuberoz Sklerozlu çocukların %44'ünde de, Frajil X hastalığında çocukların %12-21'inde otistik belirtiler mevcuttur (13, 14). İdiopatik otizm çok genli, çok etkenli nörobiyolojik bir sendromdur (15). Otizm etiyolojisinde 15 kadar genin etkileşimi rol oynuyor olabilir (16,17).

1. Nörogenetik

Erkeklerde kızlara oranla 3-4 kez daha sık görülmesi buna destek kanıtlardan biridir (9). Kardeşlerde %2-6 arası risk vardır ve bu, normale oranla 10-100 kez daha fazla

risk demektir (18). Monozigot uyum geniş otizm fenotipi düşünüldüğünde yaklaşık %90, dizigot ikizlerde bu oran %0-24 arasındadır (18-20). Otizmle ilişkili bazı genler saptanmıştır. Bunlar değişik gruplara ayrılabilir. Beynin oluşumu ile ilgili olanlar (Reelin, BCL-2, Engrailed-2, WNT vb.), biyokimyasal süreçleri denetleyenler (örneğin serotonin transporter gen varyantları), dendrit ve sinaps gelişimi ile ilgili olanlar (BDNF, MECP2, neuroligin), immun sistem ve otoimmun bozukluklarla ilişkili olanlar (6. kromozom, HLA-DRB1 04, kompleman C4B vb.) vardır (21,22). Geniş otizm fenotipi de otizmin genetik temelinde destek olur. Buna göre otistik bir çocuğun uzak ya da yakın akrabalarında otizm ya da benzeri ilişkili bazı psikiyatrik bozukluklarla karşılaşma olasılığı yüksektir. Örneğin otistik bir çocuğun ailesinde %70 oranında gecikmiş dil ve diğer gelişimsel bozuklukların varlığı dikkati çekmektedir (23).

Öte yanda otizmin sadece genetik nedenlere bağlı bir hastalık olmadığını, çevresel nedenlerin de etken olduğunu düşündüren bulgular vardır (15). Öncelikle otistik çocuğun tek yumurta ikizinin her zaman otistik olmaması, sonradan oluşan beyin hasarına bağlı olduğu apaçık bilinen otistik tablolar ve edinsel hastalıklara bağlı olarak otizmin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca otistik çocukların gebelik ve doğum öykülerinde komplikasyonlar olması, daha sık perinatal sorun, ilk 1 ay içinde daha sık enfeksiyon (genitoüriner, gastrointestinal enfeksiyon), artmış anne/baba yaşı, bazen tamamen normal bir doğum ve gelişimi takiben 8 ay-2 yaş arası tüm otistiklerin 1/3'ünde görülen gerileme, bağışıklık sistemi bozuklukları görülmesi, immünolojik bozukluklar (aktive edici patojenlerin rolünü göstermektedir) ve minör fiziksel anomalilerin varlığı da çevresel etkenleri düşündürür.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada otizmin yüksek eğitimli kişilerin yaşadığı bölgelerde ve üniversite mezunu olan ebeveynlerde 4 kez daha fazla görüldüğü saptanmıştır; bunun nedeni bu tip ailelerin daha fazla başvuruyor olmaları olabilir (24). İsrail'de yapılan bir popülasyon çalışması ise otizmde ilerlemiş baba yaşını etken göstermiştir (25). Ama ilerlemiş baba yaşı da yüksek düzey eğitimle ilişkili olabilir. Asperger Sendromu'nun yüksek eğitimlilerde görülmesinin sebebi, yüksek eğitim için gerekli dereceleri bu kişilerin elde ediyor olması olabilir.

Çevresel etkiler içinde anneden kaynaklanan etkiler, nörotoksin ve potansiyel çevre kirleticilerine maruz kalma araştırmacıların dikkatini yoğunlaştırdığı alanlar olmuştur. Değişik çalışmalar otizmde %60 hastada değişik tipte anormal hücresel ya da humoral yanıtlara ilişkin immünolojik bozukluklar göstermiştir (26-28). İmmünolojik bozukluklar da temelde genetik bir yatkınlığı gösterse de çevresel etkenlerin tetikleyici gücünü göstermesi açınsından anlamlıdır. Otizmi olan ailelerde otoimmun bozuklukların, örneğin tip I diabetes, erişkin romatoid artrit, hipotiroidizm ve SLE'nin sık olduğu gösterilmiştir (29). Ayrıca beyin üstünde olumsuz etki yapan ve anneye ait otoantikolar saptanmıştır.

Sonuç olarak modern yaklaşım otistik ikizlerde ve kardeşlerde ya da birden fazla otistik çocuğu olan ailelerde yapılan çalışmalara dayanarak, beyinde nihai olarak genetik temelde ama çevresel koşullardan da etkilenen nöroanatomik devrelerin tutulma yaygınlığına ve derecesine göre farklılık gösterecek şekilde farklı otizmlerin ortaya çıktığını belirler.

2. Nöroanatomik/nöropatolojik bulgular

Otistik çocuklarda saptanan nöropatolojik bozukluklar ATP (AUTISM TISSUE PROGRAM) çalışmasında incelenmiştir. Bu çalışmaya 6 000 bağış kaydı dahil edilmiş ve 200 civarında veri elde edilmiştir ve patolojik süreçlerin her 3 trimesterde ve postnatal dönemde ortaya çıkabileceği sonucuna varılmıştır (30). Ayrıca literatüre bakıldığında hemen hemen beyin her bölgesinde değişik patolojiler gösterilmiştir.

Beyin sapı

Bir dizi sorun vardır. Başlıca patoloji küçülmedir (31). Inferior olivede önce büyük nöron, sonra küçük nöronlar görülür (32). Belirgin arkuat çekirdeği, inferior olive malformasyonu, Moebius sendromu, süperior olive ve fasiyel çekirdek yokluğu bunlar arasındadır (33,34). Ayrıca talidomit kullanan annelerden doğan çocukları anomalilerin oluşum gününe göre 2 gruba ayrıldığında otizmin 28 günlükken oluşan anomalilerle ilişkili olduğu saptanmıştır (34). Bu bulgular otizme neden olan olayların gebeliğin 20-24. günlerin ya da 30. hafta öncesinde başladığına işaret eder. Hayvanlarda otizm modelleri nöral tüp kapanması ve beyin sapı gelişimi üstünde olumsuz etkisi olan valproat ile oluşturulur. Yine bu çocuklarda çeşitli beyin sapı uyandırılmış potansiyel anormallikleri saptanmıştır.

Locus ceruleus: Ateşle çocukların otistik belirtilerinde düzelme saptanmıştır (35). Otistik davranışlar locus ceruleus ve noradrenalin (LC-NA) sisteminin gelişimsel düzensizliği ve bunun doğrudan ve dolaylı diğer beyin devreleri ve işlevleri üzerindeki etkisine bağlıdır. Ateş geçici olarak LC-NA sisteminin modülatör işlevlerini düzeltir ve otistik belirtileri hafifletir. Dikkat, öğrenme ve mükafat ile ilgili olan noradrenerjik projeksiyonlar tüm serebral korteksi etkiler, başlıca etkisi medial prefrontal lob üzerindedir.

Rafe çekirdekleri ve serotonin: Otizmde serotonin kanda normalden fazla, ama beyinde azdır. Ayrıca serotonin geri alım inhibitörleri otizmde başarı ile kullanılır. Serotonin sistemi beyindeki en yaygın sistem olup, beyin sapındaki dorsal ve median rafe çekirdeklerinde boldur. Ventromedial prefrontal lob ile rafe çekirdekleri arasında karşılıklı çok sıkı bağlar vardır. Serotonin ventral tegmental alanda dopamin salgılatarak limbik ön beyini etkiler.

Serebellum

Özellikle posterolateral neoserebellar kortekste Purkinje hücre kaybı ve atrofi vardır (36,37). Davranışsal değişiklikler klinik olarak serebellumun posterior lobu ve vermis lezyonlarında açığa çıkar. Serebellumun edinsel lezyonlarında afekt küntlüğü veya dezinhibe ya da uygunsuz davranış gibi kişilik değişimleri bildirilmiştir (38).

Ancak serebellar patoloji ile otizmin temel belirtileri arasındaki ilişki net değildir. Otopsi ile nöropatolojik inceleme yapılan otizimli olguların birçoğu (24 beynin 22'si) aynı zamanda zihinsel engellidir ve yaklaşık yarısı da epilepsili ve antikonsulsif ilaç kullanan bireylerdir. Bu etkenlerin Purkinje hücrelerini hasara uğratmış olma olasılığı vardır. Ayrıca serebellar vermal hipoplazi otizme özgül değildir, sıklıkla gelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarda sıklıkla saptanır. Özellikle fetal alkol, Joubert, fragil ve velokardiyofasiyel sendromlar bunlar arasında yer alır. Bu olgularda hem otizm hem hem mental retardasyonla birlikte belirgin şekilde vermis hipoplazisi vardır. Buna karşın otizimli bireylerin yüksek işlevlilerinde vermis hiperplazisi vardır (39).

Amigdala

Amigdalanın mikroskopik organizasyonunda bozukluk saptanmıştır (32). Hücreler çok küçük, dendritleri budanmış ve birbiri üstüne yığılmış yani, hücre yoğunluğu artmıştır. Amigdala hacminde yaşla dinamik değişiklikler olur. Otizmi olan çocuklarda önce normalden büyüktür ama 13-18 yaşındakilerde bu fark yoktur. Maymunlarda neonatal bilateral medial temporal lob/amigdala lezyonu, sıçanlarda ise 7. gün bazolateral amigdala lezyonları toplumsal oyun davranışında değişikliğe yol açarken 21. gün lezyonları yol açmaz (40,41). Amigdala özellikle lateral çekirdeği duysal girdilerin görsel, işitsel, somatosensoryel (ağrı dahil), koku ve tat giriş noktasıdır ve algı anlamlandırılır (42). İnsanın kendi bedenine ait fiziksel algıları, başkalarının bakış yönü ve yüzdeki duyguları tanıma ilgili değerlendirmeler amigdala bağlantıları üstünden süratle renklendirilir.

Bazal önbeyin kolinerjik sistem

Öğrenme ile ilgili bu sistemde yer alan Broca'nın septal diagonal bandında çok sayıda büyük nöron, otizimli çocukların beynini otizimli erişkinlerden ayırt eder (43).

Hipokampus

Tutarlı olmasa da hipokampusta hem hacim hem de şekil bozuklukları bildirilmiştir (32). Tüm olgularda hipokampusta birim alanda artmış hücre yoğunluğu ve daha küçük nöronlar saptanmışlardır; ca1 ve ca4 bölgelerinde azalmış hücre kompleksliği ve budanmış dendritler vardır. Ama bu bulgu Bailey ve ark.'ları (33) tarafından tekrarlanmamıştır, incelenen 5 olgunun tekinde benzer bulgular bulunmuşlardır. Yirmi dokuz ay-4 yaş arasındaki otistiklerde özellikle dentat bölgesinde küçülme saptanmıştır (44).

Hipokampal formasyon bellek konsolidasyonunu sağlar (45). Temel girdi entorinal korteksten gelir, giren sinyallerin tanıdıklık derecesini belirler. Hipokampustaki endojen teta ritimleri hipokampustaki sinaptik bağlantıların modifikasyonu için önemlidir. Hipokampal formasyon stres hormonlarının doğrudan hedefidir, memeli beyninde en yüksek kortizon reseptörleri konsantrasyonuna sahiptir. Stres hipokampal plastisiteyi bozar ve dentat girusta nörojenezi engeller.

Singulat girus

Kortekste en tutarlı bulguların saptandığı anterior singulat korteksin, otizmde oldukça kaba ve kötü laminasyonu

vardır. Anterior singulat başlıca motive davranışla ilgilidir. Bu alanın lezyonları azalmış motivasyona neden olur. Bilateral lezyonları akinetik mutizm nedenidir. Akinetik mutizmde kişi uyanık, ağır apati, acıya duyarsızlık, motor ve psikişik inisiyatif yokluğu gösterir, kişi açlık ve susuzluk hissetmez; spontan hareket, söz ve komutlara yanıt yoktur, enkontinans olabilir ve abuli bu durumun daha hafif şeklidir (46).

Serebral korteks

Bailey ve ark.'ları (33) tarafından yapılan çalışmada mental retarde ve otist 6 vaka alınmıştır; 4'ünde nöbet vardır. Yedi kontrol olgusu vardır bunların; 4'ünde kortikal disgenesi (artmış kortikal kalınlık, yüksek nöronal dansite, moleküler tabakada nöron varlığı ve düzensiz laminer örüntüler 3'ünde beyaz cevherde ektojik gri cevher ve artmış nöron sayısı saptanmıştır.

Otizimde neokortekste minikolon ya da mikrokolonların organizasyonunda bir sorun vardır (47-49). Minikolonlar 6 tabakalı kortekse dikey ya da radyal olarak dizilen silindirik yapılarıdır. Her bir minikolon bir özellik için çalışır, bunların çapı 20-65 mikrometredir, altıgen şeklindedir. Her mikrokolon tipik olarak 6 mikrokolon tarafından çevrelenir. Uzunluğu 3-6 mm kadardır. Minikolon formasyonu kortikal gelişimin erken aşamaları ile bağlantılıdır. Neokorteksteki tüm nöronların ve gliaların kaynağı olan ventriküler zondur, burada yer alan germinal matrikste 7. haftada nöronlar mitozla çoğalır. Postmitotik nöronlar radyal glianın yol göstericiliği ile göç ederek dikey ya da radyal olarak minikolonları oluşturacak tarzda dizilir. İnsan beyninde minikolonların toplam sayısı ilk 40 gün içinde belirlenir. Germinal hücrelerin simetrik bölünmesi total minikolon sayısını, asimetric bölünme hücre göçünü ve ardından gelen bölünmeler minikolon içindeki hücre sayısını belirler. Bu kompleks süreç çevre ve gen etkileşimi ile yürür. Minikolonlar yaklaşık 80-100 nörondan oluşur ve minikolon içindeki hücreler aynı işlevi görür. Serebral kortekste işlevsel birim hücre değil minikolondur. Minikolonun ortasındaki temel hücreler, kolonun %80'ini oluşturur, piramidal hücreler; başlıca II-VI'da bulunur ve uzantıları yanı sıra civarında inhibitör hücreler (double-bouquet), glial ve vasküler elemanlar, modulator monoaminerjik ve katekolaminerjik kollateraller ve aranöronlar vardır. Yaşamın ilk yılında dendritik gelişimde dramatik artış vardır. İki yaş civarı belli bir korteks bölgesinde minikolonlar daha düşük hücre yoğunluğu ile birbirinden ayrılmıştır. Korteksin değişik tabakaları boyunca uzanan dendritik demetler ve akson fasikülleri minikolonlar arasındaki bu boşluğu doldurur (48,49).

Otizimde beyinde minikolonların sayısı artmıştır, ama birim başına nöron sayısı aynıdır; çünkü daha dardır yani boyutları küçüktür, ama aynı nedenle toplam nöron sayısı artmıştır. Nöronal yoğunlukta %23 oranında artış vardır. Nöronlar küçüktür ve minikolon içinde daha dağınıktır, minikolon çekirdekleri arasındaki alan kısa ve özellikle periferik nöropil alanı daralmıştır. Nöronların dendritik dallanmasında azalma söz konusudur. Minikolon daralması en az lamina V-

VI'da, en çok lamina II-III'te (supragranüler tabaka) yani asosiasyon alanındadır. İlk kez primat korteksinde ortaya çıkan minikolon çevresindeki "double bouquet" hücreleri inhibitör işlev görür. Otizmde başlıca sorun bu hücrelerin azalışıdır. Otizmlilerde görülen duyuşsal anormallikler ve epilepsi nöbetleri buna bağlı olabilir. Artan mikrokolon sayısına bağlı olarak kısa asosiasyon liflerinde (yani u liflerinde) artış olur. Öte yanda hücrelerin küçülmesi gerekli metabolik desteği azalttığı için uzun asosiasyon liflerini azaltır. Bu bulgular 18 ay civarı başlayan ve 12 yaşına kadar süren beyaz cevher artışı ile uyumludur (48,49). İnterhemisferik bağlantılardan ziyade, intrahemisferik ve kortikokortikal bağlantılarda aşırı artış vardır yani bölgeler arası bağlantılar kesilmiştir (50,51). Böylece değişik davranışsal işlevler böylece artan yerel bağlantılılık ile azalmış (prefrontal) transkortikal bağlantı ortaya çıkar. Bu da otizmin önemli bir özelliğine işaret eder; gelen uyaranları ayırt etme işlemlerinde aşırı özelleşme vardır, bu genel/ortak özellikleri işleme aleyhine gerçekleşir, örneğin görmeye derinlik ve renk algısı artar ama nesnenin tanınması zorlaşır. Özellikle toplumsal işlevlerle ilgili ventromedial prefrontal kortekste ve anterior singulatta ve superior temporal bölgelerde bu durum gösterilir (52). Kortikal minikolonların sayısında artış otizmde belli bölgelerde (özellikle heteromodal kortekste) fazladır. En tutarlı bulgu BA 9, superior ve orta frontal girus -özellikle orta 1/3'ünde- ya da dorsolateral prefrontal kortekste saptanan minikolonlar arasındaki azalmış genişliktir. Ayrıca BA 21 {orta temporal girus (görsel parasensoryel asosiasyon korteksi)} ve BA 22'de {superior temporal girus, planum temporale ve temporoparietal bölge} benzer bulgular vardır. Dorsolateral prefrontal korteks zihinsel olarak bir dizi seçeneği değerlendirerek bir davranış rotası seçmemizi etkiler. Otizmde yürütücü işlevler ciddi şekilde etkilenmiştir (53).

Fonksiyonel nöroanatomik bulgular

Görsel anlamlandırma: PET ile yapılan bir çalışmada gelişigüzel hareket eden üçgenlere anlam atfederken normallere kıyasla otistiklerde medyal prefrontal korteks, temporo-parietal bileşkede superior temporal sulkus ve temporal kutupta aktivasyon azalmış, ekstrastriat korteks ise aynı kalmıştır (54).

Bakiş yönünü tayin: Superior temporal sulkus (BA21, BA22) bakış yönü ve niteliği tayininde iş görür. Amigdala ve orbitofrontal korteksle yoğun bağlantıları vardır (55).

Yüz tanıma: Otistiklerde yapılan bir PET çalışmasında otizmlilerde yüzdeki duyguyu tanıırken inferior frontal ve fusiform girusta azalmış kan akımı, sağ anterior temporal, anterior singulat ve talamusta artmış aktivite saptanmıştır. Yani yüzdeki duyguyu tanıma için dikkat, algısal bilginin kullanılması ve kategorizasyon gibi bilişsel teknikler kullanılırlar (56). Amigdala, temporal uç, medial prefrontal korteks, inferolateral frontal korteks ve superior temporal sulkus yüze anlam atfetmede önemli yapılardır. Fusiform yüz tanıma alanının tamamlayıcısı olan parahipokampal yer bölgesi hasarında sahnedeki tekil öğeleri örneğin insanlar ve eşyaları tanıırken görsel olarak olayı tanımlayamazlar.

Zihin kuramı ve yürütücü işlevlerde bozukluk: Otistikler başkalanna farklı zihinsel durumlar atfetmede ve bunu kavramada şiddetli sorun yaşarlar. Zihinlerini organize etme, karar verme, yargılama, soyutlama yetilerinde ciddi sorun olabilir. Ventral medial ve orbitofrontal prefrontal korteks ayna nöronlardan zengin olup, zihin kuramında rolü vardır (57,58).

Ayna nöron sistemi, değişik kortikal alanlarda mevcut ve bulunduğu yere göre farklı işlev görür. Posterior parietal ve premotor bölgede gözlenen motor eylemlerin amacını ve arkasındaki niyetini saptama için önemlidir. Broca alanında işitilen sesleri uygun motor formatta çıkarma için gereklidir. Ayrıca insula ve anterior singulat superior temporal sulkusta bulunur (59).

Değişik çalışmalar otistik hastalarda anterior singular girus, frontopolar bölge ve dorsolateral prefrontal kortekste değişik patolojiler bulmuştur. Bu bölgeler Von Economo hücrelerinin (içcik nöronları) varlığı ile karakterizedir; bunlar büyük ię (spindle) şeklinde hücrelerdir. Uzun ve çok yaygın uzantıları olan hücreler sezgi işlevi ile bağlantılandırılmıştır (60). Son bir çalışmada bu nöronların anterior singulatta fazla ve az olduğu iki farklı alt grup bulunmuştur (61). Serebral kortekste 5. tabakada fazla olan bu nöronlar doğumda belirir ve 4 yaşına kadar çoğalırlar. Gibbonlarda yoktur, en çok insanda olup sırası ile bonobo şempanzeler, genel şempanzelerde, goriller ve orangutanlarda görülür (62).

Özetlersek otizme yol açan patolojik olaylar her trimesterde ve sonrasında ortaya çıkabilir ve buna bağlı olarak klinik açıdan farklı otizm tabloları izlenebilir (63). Sıklıkla gebeliğin 30 hafta öncesindedir, birçok patolojik bulgu bunu gösterir. Serebral kortekste, amigdala ve hipokampal oluşumda anormal büyüme dizgesi vardır (64). Bu dizge beyin gelişiminin erken aşamalarına denk düşmektedir. Purkinje hücreleri atrofikdir ama bağlantılı olduğu beyin sapında gliosis yoktur; bu durum olayın 30 hafta öncesinde olduğunu kanıtlar çünkü inferior olive ve Purkinje hücreleri arasında bağlantılar 30 haftalıkken oluşur ve bu tarihten itibaren bir olay olursa inferior olive'de retrograd dejenerasyon ve gliosis görülmesi beklenirdi. Otizmde süreç dinamiktir. Yaşla patolojik değişmeler izlenir. Yirmi dokuz ay-4 yaş arasındaki otistiklerde özellikle hipokampal oluşumun dentat bölgesinde küçülme saptanmıştır. Broca'nın diagonal band çekirdeğinde, serebellar çekirdeklerde ve inferior olivede nöronal boyut ve sayıda yaşa bağlı değişiklikler izlenir (36). Otizmde beynin boyutları doğumda normaldir, ancak 18 ay civarı artmaya başlar. İki-4 yaşları arasında ki otistiklerin %90'ının normalden daha büyük beyin hacimleri vardır, beyinleri daha ağır ve daha büyüktür (megalensefali) (33,65-67). On iki yaşından sonra normale döner (68). Bu artışlar tüm beyin hacmine oranlandığında serebral beyaz cevherde oransal artma, serebral gri cevherde azalma olarak biçimlenir. Frontal lobda artmış subkortikal beyaz cevherle ilişkili genel beyin hacmi artışı görülür (50). Baş çevresindeki anormallikler daha Kanner tarafından 1943'teki orijinal makalesinde çocukların %20'sinde bildirilmiştir (69).

Otizimde klinik inceleme yöntemleri

Hiç bir laboratuvar yöntemiyle kesin otizm tanısı konulamaz. Otizm tanısı davranışsal ölçütler kullanılarak konur. Pek çok durumda otistik hastalarda rutin biyolojik tetkiklerin yapılması gereksizdir, çünkü masraflı, zahmetlidir ve çoğu kez yeterli bir sonuç alınamaz (70). Birçok olguda odyometrik incelemeler, timpanometri, BERA gerekirse beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri, nöropsikolojik/psikometrik değerlendirme ve uyku/uyanıklık EEG'si yapılır. Otizme yol açan bir nedeni bulma amacıyla, otizmi taklit eden durumları (örneğin sağırılık) ayırt etmek için, otizme eşlik edebilen başka tıbbi sorunları belirlemek için ayrıntılı tetkikler yapılabilir.

Tedavi

Otizmin kesin bir tedavisi yoktur ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. Erken tanı ile erken uygun bir eğitimin başlatılması uyum becerilerini oldukça artırabilir. Otistik çocuklarda çeşitli bilişsel ve davranış terapilerinin yanı sıra, öğrenme, dil ve konuşma sorunlarına yönelik tedaviler uygulanır; alternatif tedavilerin bilimsel açıdan etkinlikleri oldukça tartışmalıdır. Farmakolojik tedavi otizme özgü temel belirtilerde belirgin bir değişikliğe yol açmaz. Ancak otistik çocuklarda sık görülen aşırı hareketlilik, uygunsuz korkular, öfke nöbetleri, endişe, depresyon, uyku ve yeme sorunları, tikler, kendine zarar verici davranış (oto-mütilyasyon) ve saldırganlık gibi davranış sorunlarında kullanılır.

Seyir

Otizm tablosu ağırdan çok hafife uzanan bir çizgi üzerinde klinik tablo sergilediği için hafif olanlar düzelerken zekâ düzeyi düşük ve yetersiz dil gelişimi olan ağır olgularda kayda değer bir gelişme izlenmez. Otizimli çocuklarda zaman içinde sınırlı da olsa bir düzelleme süreci izlenir ve genellikle uyum ve özbakım becerileri artar. Bazıları iletişim becerilerini de geliştirir ve çevreleri ile daha zengin ilişkiler kurabilir. Bazı atipik otizm olguları zamanla oldukça düzelerek yaşlılarla aynı eğitim sürecine girerler. Ancak bunların bir kısmı öğrenme güçlüğü ya da dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna dönüşebilirler (71). Ağır olan olgular sürekli bakıma gereksinim duyarlar. Yapılan bir çalışmada olgular uzun süre izlenmiş ve 19-31 yaş arasında %23 iyi-çok iyi, %31 orta, %46 kötü seyir izlenmiştir. Bunların %17'sinin işi olup %50'sinde yarı zamanlıdır. Bu olguların %58'i ilaç kullanmaktadır ama %79'unun genel sağlığı iyidir (72).

Teşekkür

Bu metin Türk Pediatri Kurumu'nun 20-21 Ocak 2010 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 80. Yıl Sempozyum'unda sunulmuştur. Sunumun Türk Pediatri Arşivi Dergisi yazım kurallarına uygun olarak hazırlanış sırasında verdiği destek ve yardımları için çocuk ve ergen psikiyatristi Dr. Gül Karaçetin'e çok teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Volkmar FR. Brief report: diagnostic issues in autism: results of the DSM-IV field trial. J Autism Dev Disord 1996; 26: 155-7. [Abstract]
2. Stone WL, Hoffman EL, Lewis SE, Ousley OY. Early recognition of autism. Parental reports vs clinical observation. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 174-9. [Abstract] / [PDF]
3. Gillberg, C, Coleman M. The biology of the autistic syndromes. 2nd ed. London: Mac Keith Press, 1992: 76.
4. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. JAMA 2001; 285: 3093-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Davidovitz HM. Autistic Spectrum Disorders. In: Frank Y (eds). Pediatric Behavioral Neurology. Boca Raton: CRC Press, 1996: 73-87.
6. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. Pediatrics 1991; 87: 751-60. [Abstract] / [PDF]
7. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. Pediatrics 1997; 99: 560-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. J Autism Dev Disord 2003; 33: 365-82. [Abstract] / [PDF]
9. Nicholas JS, Charles JM, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and Characteristics of Children With Autism-Spectrum Disorders. Ann Epidemiol 2008; 18: 130-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
10. Fombonne E. The prevalence of autism. JAMA 2003; 289: 87-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Udwin O, Dennis J. Psychological and behavioral phenotypes in genetically determined syndromes: a review of research findings. In: O'Brien G, William Y (eds). Behavioral Phenotypes. CDM No 138: Cambridge University Press, 1995: 90-209.
12. Minshew NJ, Rattan AI. The clinical syndrome of autism. In: Segalowitz SJ, Rapin I (eds). Handbook of Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier, 1992: 401-43. [Abstract] / [PDF]
13. Smalley SL. Autism and Tuberous Sclerosis. J Autism Dev Disord 1998; 28: 407-15. [Abstract]
14. Fisch GS. Is autism associated with the fragile X syndrome? Am J Med Genet 1992; 43: 47-55. [Abstract] / [PDF]
15. Smalley SL, Collins F. Genetic, prenatal and immunologic factors. J Autism Dev Disord 1996; 26: 195-9. [Abstract]
16. Cook EH Jr. Genetics of autism. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2001; 10: 333-50. [Abstract]
17. Risch N, Spiker D, Lohscheid L, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. Am J Hum Genet 1999; 65: 493-507. [Abstract] / [PDF]
18. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. Psychol Med 1995; 25: 63-77. [Abstract]
19. Hallmayer J, Glasson EJ, Bower C, Petterson B, et al. On the twin risk in autism. Am J Hum Genet 2002; 71: 941-6. [Abstract] / [PDF]
20. Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum, MacLean JE. Genetics of autism: overview and new directions. J Autism Dev Disord 1998; 28: 351-69. [Abstract]
21. Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10: 303-17. [Abstract]
22. Burger RA, Warren RP. Possible immunogenetic basis for autism. Ment Retard Dev Disabil. Res Rev 1998; 4: 137-41. [Abstract] / [PDF]
23. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple incidence autism families. Am J Psychiatry 1999; 156: 557-67. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
24. Van Meter KC, Christiansen LE, Delwiche LD, Azari R, Carpenter TE, Hertz-Picciotto I. Geographic distribution of autism in California: a retrospective birth cohort analysis. Autism Res 2010; 3: 19-29. [Abstract]
25. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1026-32. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
26. Torrente F, Ashwood P, Day R, et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism Mol Psychiatry 2002; 7: 375-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

27. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 107-25. [Abstract] / [PDF]
28. Licinio J, Alvarado I, Wong ML. Autoimmunity in autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 329. [Abstract] / [PDF]
29. Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol* 1999; 14: 388-94. [Abstract] / [PDF]
30. <http://www.autismtissueprogram.org/site/c.nIKUL7MQIsG/b.5183271/k.BD86/Home.htm>
31. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 1-18. [Abstract]
32. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 645-52. [Abstract] / [PDF]
33. Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905. [Abstract]
34. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Croog VJ. Linking etiologies in humans and animal models: studies of autism. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 417-22. [Abstract] / [PDF]
35. Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, Crawford SO, Johnston MV, Zimmerman AW. Behaviors Associated With Fever in Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2007; 120: 1386-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
36. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 12-3. [Abstract] / [PDF]
37. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 171-5. [Abstract]
38. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-79. [Abstract] / [PDF]
39. Courchesne E, Townsend J, Saitoh O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994; 44: 214-23. [Abstract] / [PDF]
40. Bachevalier J, Málková L, Mishkin M. Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on socioemotional behavior in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Behav Neurosci* 2001; 115: 545-59. [Abstract]
41. Daenen EW, Wolterink G, Gerrits MA, Van Ree JM. Amygdala or ventral hippocampal lesions at two early stages of life differentially affect open field behaviour later in life; an animal model of neurodevelopmental psychopathological disorders. *Behav Brain Res* 2002; 131: 67-78. [Abstract]
42. LeDoux J. The amygdala. *Curr Biol* 2007; 17: 868-74. [Full Text] / [PDF]
43. Bauman ML, Kemper TL. The neurobiology of autism. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1994: 119-45. [Abstract]
44. Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. *Brain* 2001; 24: 1317-24. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
45. Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 1995; 31: 571-91. [Abstract] / [PDF]
46. Hier DB, Gorelick PB, Shindler AG. Topics in Behavioral Neurology and Neuropsychology. Butterworths, Stoneham, MA, 1987; 51. [Abstract]
47. Buxhoeveden DP, Casanova MF. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain* 2002; 125: 935-51. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
48. Casanova MF. Neuropathological and genetic findings in autism: the significance of a putative minicolumnopathy. *Neuroscientist* 2006; 12: 435-41. [Abstract] / [PDF]
49. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 287-303. [Abstract] / [PDF]
50. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003; 126: 1182-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
51. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol* 2004; 55: 530-40. [Abstract] / [PDF]
52. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 323-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
53. Griffith EM, Pennington BF, Wehner EA, Rogers SJ. Executive Functions in Young Children with Autism. *Child Dev* 1999; 70: 817-32. [Abstract] / [PDF]
54. Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002; 125: 1839-49. [Abstract] / [PDF]
55. Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 581-604. [Abstract] / [PDF]
56. Tzourio-Mazoyer N, De Schonen S, Crivello F, Reutter B, Aujard Y, Mazoyer B. Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage* 2002; 15: 454-61. [Abstract] / [PDF]
57. Gallese V, Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind reading. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 493-501. [Abstract] / [PDF]
58. Frith U, Frith C. The biological basis of social interaction. *American Psychological Society* 2001; 151-5. [Abstract]
59. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Mirrors in the Mind. *Scientific American* 2006; 295: 54-61. [PDF]
60. Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 367-73. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
61. Simms ML, Kemper TL, Timbie CM, Bauman ML, Blatt GJ. The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 673-84. [Abstract] / [PDF]
62. Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5268-73. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
63. Coleman G. The Neurology of autism. Oxford: Oxford University, 2005: 40-75.
64. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003; 126: 1182-92. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
65. Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 153-70. [Abstract]
66. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-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. [Abstract] / [PDF]
67. Leinhardt JE, Piven J, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 282-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
68. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002; 59: 175-83. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
69. Kanner L. Autistic disturbances as affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-50. [Full Text]
70. Skjeldal OH, Spanheim E, Ganes T, Jellum E, Bakke S. Childhood autism: the need for physical investigation. *Brain Dev* 1998; 20: 227-33. [Abstract] / [PDF]
71. Fein D, Dixon P, Paul J, Levin H. Brief Report: Pervasive Developmental Disorder Can Evolve into ADHD: Case Illustrations. *J Autism Dev Disord* 2005; 35: 525-34. [Abstract] / [PDF]
72. Eaves LC, Ho HH. Young Adult Outcome of Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 739-47. [Abstract] / [PDF]