

OTİZMDE NÖRONAL GÖRÜŞLER

Özgür Yorbık*, Adnan Cansever**, Teoman Söhmen***

ÖZET

Amaç: Çeşitli kanıtlar otistik bozukluğun etiyolojisinde gelişimsel sürecin önemli olabileceğini desteklemektedir. Bu yazının amacı, nörogelişimsel süreç ve otistik bozuklukta bu sürecin sonucunda oluşabilecek nöropatolojik bulguları gözden geçirmektir. **Yöntem:** Bu derlemede, otistik bozukluk, nöronal göç, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümüyle ilgili seçilmiş yazı ve kitaplar gözden geçirildi ve sonuçları özetlendi. **Sonuç:** Otizmin meydana gelmesinde bir çok merkezi sinir sistemi bölgesi düşünülmüşse de, bozukluğun nörobiyolojik temeli bilinmemektedir. Otizmde, merkezi sinir sistemi araştırmaları, bozukluğun özgül bir beyin bölgesi tutulumundan çok, nöronal bağlantı bozukluğu olduğu izlenimini vermektedir. Nöropatoloji, nörobiyoloji, biyokimya, uyku, yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, anormal nöronal göçün, sinaptik budanmanın ve programlı hücre ölümünün otistik bozukluğun etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. **Tartışma:** Günümüze kadar yapılan çalışmalarda yöntemsel güçlükler ve otizmin heterojenitesi nedeniyle sorunlar vardır. Otistik bozuklukta, yaşamın erken dönemlerindeki nöronal göç, sinaptik budanma ve programlı hücre ölümünde olası bozukluğu doğrulayacak izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Otistik bozukluk, nöronal göç, programlı hücre ölümü, sinaptik budanma.

SUMMARY: NEURONAL ASPECTS IN AUTISM

Objective: Several lines of evidence support the notion that developmental process may be important in the etiology of autistic disorder. The aim of this paper is to review the neurodevelopmental process and the reported neuropathological findings in autistic disorder that may be a consequence of disturbances in this process. **Method:** Selected papers and books regarding to autistic disorder, neuronal migration, synaptic pruning and apoptosis are reviewed, and the consequences are summarized in presented review. **Results:** Many regions of the central nervous system have been implicated in the genesis of autism, but the neurobiological basis of the disorder remains unknown. Investigation of central nervous system in autism gives impression of the disorder may be a neuronal circuitry disorder rather than involvement a specific brain region. Neuropathological, neurobiological, biochemical, sleep, structural and functional neuroimaging studies suggested that abnormal neuronal migration, synaptic pruning and apoptosis may play a role in the etiology of autistic disorder. **Conclusion:** The research to date has been hindered by methodological difficulties and the heterogeneity of autism. Longitudinal studies in autism are needed to confirm a potential defect in neuronal migration, synaptic pruning and apoptosis during early developmental of life.

Key words: Autistic disorder, neuronal migration, apoptosis, synaptic pruning.

GİRİŞ

Otizm sosyal karşılıklı ve etkileşimde bozukluk, olağan dışı sınırlı ve tekrar edici davranışlarla karakterize nörogelişimsel bir sendromdur (APA 2000). Yaşamın ilk üç yılında başlar ve süregendir. Otizmi olan çocuklar birbirine tamıyla benzemezler, klinik olarak heterojen bir bozukluktur. Zamanla çocukta gözlenen özgül davranışlarda bile değişiklikler olabilir (Lord ve ark. 2000).

Otizmin nedeni henüz bilinmemekle birlikte, genetik, nörokimyasal, nöroanatomik çalışmalar bozukluğun patofizyolojisi hakkında ip uçları

vermeye başlamıştır. Hücre göçü anormallikleri, programlı hücre ölümü ve anormal sinaptik budanma olası etyolojik nedenler arasındadır. Şizofreni, bipolar bozukluk gibi farklı psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde de bu patolojik süreçlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Beckmann ve Jakob 1991, Feinberg 1982-83, Keshavan ve ark. 1994, Margolis ve ark. 1994, Post ve ark. 2001).

Bu yazının amacı otizmde, hücre göçü anormalliklerine, anormal programlı hücre ölümüne ve sinaptik budanmaya işaret eden verileri okuyucuya aktarmaktır. Bilgilerimize göre, bu yazı otizmde bu konularla ilgili ilk gözden geçirme yazısı niteliğini taşımaktadır.

* Uzm. Dr., GATA Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Yrd. Doç. Dr., GATA Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

*** Prof. Dr., GATA Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Normal Hücre Göçü Ve Sinaptik Budanma

Beynin gelişimi ovumun döllenmesinden sonra başlar, ergenlik ve genç erişkinliğe kadar devam eder (Keshavan 1999). Nöronların, primitif nöroepitelial hücrelerden farklılaşması üç dönemde gerçekleşir: (i) Nöronların özgül alt tiplerinin meydana gelmesi ve çoğalması (ii) Hücrelerin özgül yerlerine göçleri (iii) Hücrelerin olgunlaşması ve özgül bağlantıların kurulması (Parent 1996). Nörogenesinin erken dönemlerinde nöroblastlar aşırı bir şekilde çoğalırlar (Edelman 1987). Programlı hücre ölümü, nöronal göç ve sinaptik çoğalma gebeliğin ikinci trimesterinde başlar (Keshavan 1999). Nöroblastlar hedef bölgelerine göç ederlerken ve uygun bağlantılar kurarken birbirleriyle çetin bir şekilde yarışır. Ancak, hedefleriyle uygun bağlantılar kurabilen nöronlar hayatta kalır. Gerald Edelman bu durumu "nöronal Darwinizm" olarak adlandırmıştır (Edelman 1987). Doğumdan sonra sinaptik yoğunlukta artma olur ve 2-3 yaşlarında en fazla yoğunluğa ulaşır; ergenlikte programlı sinaptik budanmayla, merkezi sinir sistemi (MSS) nin yapısal ve işlevsel değişimi gerçekleşir (Feinberg 1982-83, Keshavan 1999). Gerçekten on yaşındaki bir çocuk ile 16 yaşındaki bir gencin problem çözme yetileri arasında da belirgin farklılık vardır. İşlevsel güç artarken, nöroanatomik plastisitenin azalıyor olması görünüşte çelişkilidir. Ancak, bir problemin çözümünde gereğinden fazla nöronal bağlantıların işlevsel olarak organize olması güçtür, onun yerine belli bir nöron grubu mantıklı düşünme ve problem çözmede daha etkili olabilir (Feinberg 1982-83). Bu yazıda, nöronal budanmaya bağlı olarak kazanıldığı ileri sürülen merkezi sinir sistemi (MSS) yetileri için "işlevsel güç" teriminin kullanılması tercih edilmiştir.

MSS'de hücre çoğalması, gelişimi, göçü ve ölümü pek çok etken tarafından düzenlenmektedir. Bu konuda en çok nörotransmitterler, kadherinler, adezyon molekülleri, nörotrofik faktörler (büyüme faktörleri), nöroregülinler, trio proteinler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir (Bateman ve Van Vactor 2001, Nguyen ve ark. 2001, Rogister ve ark. 1999, Tepass ve ark. 2000). Yeni doğan ve gelişen hücrelerin işlevselliğini kazan-

maları için diğer hücrelerle "sinaps" yapmaları gerekir. Olgunlaşan nöroblastlar gelişigüzel sinaps kurmazlar. Aksine belli hedef hücreler tarafından özgül bir tarzda "cezbilirler". Aksonların hareketleri büyüme konisi (growth cone) denilen ucun uzamasıyla meydana gelir. Büyüme konisi, protoplazmik bir uzantı olan filopodia'nin ileri doğru gitmesi (protrusion), yapışması (adhesion), ve kasılması (contraction) ile gerekli mekanik gücü kazanır. Burada özellikle hücre yapışkanlığını etkileyen moleküllerin büyüme konisine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Beynin özgül yerlerinde nöronların toplanmasını sağlayan proteinler izole edilmiştir (Moscona ve Hausman 1977). Bu moleküller "hücre adezyon molekülleri (cell adhesion molecules, CAM)" olarak adlandırılırlar. "Sinir hücresi adezyon molekülleri (nerve cell adhesion molecules, N-CAM)" ve ekstrasellüler matrikse yerleşmiş olan "substrat adezyon molekülleri (substrate adhesion molecules, SAM)" (örneğin laminin, fibronektin, kondronektin) hücrenin zemine yapışmasında etkili olan moleküllerdir (Barth 1987). Dolayısıyla ekstrasellüler matriksten kaynaklanan yapışkanlık gibi mekanik farklılıklar da hücre göçünde önem kazanmaktadır. Aksonların uzaklardaki hedeflerini bulmalarına ise çeşitli büyüme faktörleri yardımcı olurlar. Sinir hücresi büyüme faktörü (Nerve growth factor, NGF), hedef hücrede sentezlenir ve salınır. Tam olarak nasıl çalıştığı bilinmese de, NGF nöronların gelişimi ve hayatta kalması için zorunludur. NGF' nin reseptörü de tanımlanmıştır (Levi-Montalcini ve Calissano 1979, Parent 1996). Filamin 1 nöronal göçün başlaması için, lissencephaly-1 (LIS1) ve doublecortin (DCX) göçün devam etmesi için, reelin göç eden nöronların preplate'e girmesi için gereklidir. Fukutin ise serebral korteksin üstünde nöron göçünün durdurulmasında (dur işareti) rol oynar (Gleeson 2001).

Nöronların hayatta kalmasında ve nöronal bağlantıların düzenlenmesinde çevrenin de kritik bir önemi vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda beynin "yeniden şekillenebilir" olduğu, deneyimlerle performansını, stratejisini değiştirebildiği ortaya konmuştur. Beynin yapısal orga-

nizasyonu ve bütünleyici işlevi çevreyle etkileşimine bağlı olduğundan, deneyimlerin etkisi, özellikle gelişimin erken dönemlerinde önem kazanmaktadır (Parent 1996).

Nöronal göç bozuklukları, kortikal displaziye neden olan gelişimsel beyin bozukluklarını içerir. Nöronal göçün bozulması sonucunda, etkilenen bireylerde tipik olarak zeka geriliği ve epilepsi gözlenir. Bu bozuklukların daha ciddi şekilleri bebeklikte meydana gelmekle birlikte, yenidoğandan yetişkinliğe kadar her dönemde sorun oluşabilir. Hücre göçü bozuklukları, odaksal ya da yaygın olabilir veya gelişimin herhangi bir döneminde oluşabilir. Bu durumda farklı klinik ve radyolojik görünümeler meydana gelir. Örneğin, nöronal göçün başlamasındaki bozukluk sonucunda periventriküler heterotopi; göçün devam etmesindeki sorun nedeniyle klasik lisensefali ve çift korteks, preplate'e nöronların girmesindeki bozukluk sonucunda lisensefali ile birlikte serebellar hipoplazi ve "dur işareti"nin olmaması sonucunda da kaldırımtaşılı lisensefali (cobblestone lissencephaly) meydana gelir (Gleson 2001).

Otizmde Anormal Nöronal Göç, Programlı Hücre Ölümü Ve Sinaptik Budanmanın Kanıtları

Otizmde, anormal nöronal göç, programlı hücre ölümü ve sinaptik budanmanın kanıtları, yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemlerinden, uyku çalışmalarından, nöropatoloji, moleküler biyoloji ve biyokimya araştırmalarından gelmektedir.

Nöropatolojik Çalışmalar

Otizmde yapılan nöropatolojik çalışmalarda beyin korteksi, serebellum, hippokampus, amigdala, entorhinal korteks, mamiller cisimcik, medial septal çekirdek ve anterior singulatta gelişimsel anormallikler bildirilmiştir (Bailey ve ark. 1998, Bauman 1996, Kemper ve Bauman 1993). Otizmde ayrıca bazı alanlarda kortikal kalınlıkta ve nöronal yoğunlukta artma, moleküler tabakada nö-

ronların gözlenmesi, nöronal dezorganizasyon, beyaz ve gri cevherin sınırının iyi ayırt edilememesi, nöronal heterotopiler, birim başına düşen hücre sayısında artış, polimikrogria ve beyaz cevherde bazı odaklarda nöron sayısında artışı içeren kortikal gelişim anormallikleri tespit edilmiştir (Bailey ve ark. 1998, Kemper 1988, Ritvo ve ark. 1986). Coleman ve arkadaşları (1985), glia/nöron oranının otizmde daha küçük olduğunu göstermişlerdir. Beyin sapında, hipoplastik fasial çekirdek, superior olive ve inferior olive'de şekil bozuklukları, olivari kompleksle ilgili ektopik nöronlar, genişlemiş arkuat çekirdekle birlikte olivari displasi ve lokus sereleusta anormallikler bildirilmiştir (Bailey ve ark. 1998, Rodier ve ark. 1996). Serebellumda purkinje hücre yoğunluğunda azalma, dentate çekirdekte anormallikler, olivari hücrelerinin konvolusyonun periferine doğru toplanma eğilimleri, genç bireylerde inferior olivari ve serebellar çekirdeklerde genişlemiş nöronlar, yetişkinlerde ise inferior olivari nöronlarının boyutunda ve serebellar çekirdek nöronlarının sayısında ve boyutunda azalmalar gözlenmiştir (Arin ve ark. 1991, Bauman ve Kemper 1985, Kemper ve Bauman 1993). Hippokampus, subikulum, amigdala, septal çekirdekler, mamiller cisimcik, anterior singulat girusun korteksi gibi çeşitli ön beyin bölgelerinde, birim başına düşen hücre sayısının arttığı ve hücrelerin daha küçük olduğu bulunmuştur (Kemper ve Bauman 1998). Ayrıca çeşitli çalışmalarda otistiklerin daha büyük beyin hacmine sahip oldukları ortaya konulmuştur (Bailey ve ark. 1998).

Otopsi çalışmaları, otizmde MSS'nin birçok yerinin etkilendiğini, anormal nöronal göçün ve beyin hücre sayısının kontrolündeki aksaklıkların otizmdeki gelişimsel anormalliklerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Bailey ve arkadaşları 1998, Hardan ve ark. 2001 b, Kemper ve Bauman 1998).

Bebeklik Ve Ergenlikte Uyku Elektroensefalografisi (EEG) Değişiklikleri Ve Otizmde Uyku Çalışmaları

Genel olarak uyku EEG'sindeki en belirgin deęi-

şiklik yaşamın erken bebeklik döneminde ve ergenlikte meydana gelir. Uyku EEG'si değişikliklerinin bebeklik döneminde nöroanatomik temelli bellidir. Beyin, yaşamın ilk döneminde, nöronal bağların, sinaptik yoğunluğun, miyelinizasyonun ve hücre boyutunun artmasıyla, hızlı bir şekilde gelişir. Nöronal olgunlaşmayla birlikte bu yapısal değişiklikler, EEG dalgalarının artmasından ve doğumdan hemen sonra rudimenter olarak görülen ya da hiç görülmeyen EEG karakteristiklerinin görülmesinden sorumlu olabilir (Feinberg 1982-83).

Otizimde şimdiye kadar çok az sayıda uyku çalışması yapılmıştır. Yapılan uyku çalışmalarında polisomnografi, otistik bozukluğun patofizyolojisi hakkında önemli ip uçları vermiştir: (i) Anormal bir şekilde REM uykusunun, NREM uyku döneminde gözlenmesi, otistik ergen ve genç erişkinlerde olgunlaşmayla ilgili bir sorunu düşündürmektedir (Diomed ve ark. 1999). Yeni doğanlarda da benzer örüntü bildirilmiştir (Parmelee 1968). Bu durum otistik bozuklukta işlevsel farklılaşmayı meydana getirecek olan sinaptik budanmanın yetersizliğiyle ilişkili olabilir. (ii) Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda REM uykusu ile öğrenme ve bellek arasında önemli bir ilişki olduğu bildirilmiştir (McGrath ve Cohen 1978). Ancak otistik bozuklukta yapılan bir çalışmada (Diomed ve ark. 1999), REM uykusu oranıyla zihinsel yetiler arasında ilişki gösterilememiştir. Bu oldukça ilginç bir durumdur. Geleneksel zeka ölçme yöntemlerinin otistik bireylere uygun olmadığına işaret edebileceği gibi (Diomed ve ark. 1999), MSS nin bazı bölgelerinde uygun budanmanın yetersizliği nedeniyle, "işlevsel farklılaşmanın" meydana gelmediği ile de açıklanabilir. (iii) Uyku çalışmalarında, otistik bireylerde kontrol grubuna göre, daha yüksek R indeksi görülmüştür (Diomed ve ark. 1999, Elia ve ark. 1993). R indeksi, REM uykularındaki yüksek frekanslı dalgaların düşük frekanslılara oranıdır. Otistik gruptaki R indeksinin yüksekliği, bilgi özelliği taşımayan, gereksiz, tekrarlayıcı ve sürekli bir biçimde gelen uyarıyı gösteriyor olabilir; bu durum inhibitör yolların azalmasından ya da kontrolündeki değişmeden kaynaklanabilir ve sonuçta bilgiyi organize etme yetisi

azalır (Diomed ve ark. 1999). Bu kortikal disinhibisyon sonucu, stereotipiler, algı bozuklukları, sosyal davranışlarda azalma, dikkat sorunları, öğrenme güçlükleri gibi otizmin klinik tablosu oluşabilir. Diomed ve arkadaşlarının (1999), R indeksi ile ilgili varsayımları da anormal sinaptik budanma, programlı hücre ölümü ya da nöronal göç ile uyumludur.

Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Yöntemleri

Glukoz metabolizması ve beyin kan akımındaki değişiklikler, sinapsların fonksiyonel aktivitesindeki değişiklikleri yansıtır (Boddaert ve Zilbovicius 2002). Otistik bozuklukta ilk kuşak Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve SPECT çalışmalarında bölgesel anormallik tespit edilmemiştir (Herold ve ark. 1988, Zilbovicius ve ark. 1992). Ancak daha sonraki geliştirilmiş PET çalışmalarında, beyin metabolizmasında global artma gözlenmiştir (Horwitz ve ark. 1988, Rumsey ve ark. 1985). Bu durum yetersiz sinaptik budanmaya işaret edebilir.

Görüntüleme yöntemlerindeki tekniğin gelişmesiyle birlikte, otizmde yapılan çalışmalarda MSS'de bölgesel anormallikler bildirilmiş ve bozukluğun patofizyolojisiyle ilgili ip uçları edinilmeye başlanılmıştır. Son zamanlarda yapılan PET ve SPECT çalışmalarında bitemporal, temporo-frontal ve temporo-parietal hipoperfüzyon gözlenmiştir (Boddaert ve Zilbovicius 2002, Moutz ve ark. 1995, Ohnishi ve ark. 2000, Zilbovicius ve ark. 2000). Otistik bozuklukta gözlenen bölgesel hipoperfüzyon ise MSS'nin bazı bölgelerinde aşırı sinaptik budanmadan kaynaklanabilir.

Gelişimsel açıdan değerlendirildiğinde, fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri normal beyin gelişimine eşlik eden metabolik değişiklikleri izlemek için kullanılabilir (Boddaert ve Zilbovicius 2002). Otizmde yapılan bir SPECT çalışmasında, frontal korteksin olgunlaşması değerlendirilmiştir (Zilbovicius ve ark. 1995). Üç-dört yaşlarındaki otistik çocuklarda frontal hipoperfüzyon tespit edilirken, aynı çocuklara üç yıl sonra yapılan tetkikte sonucun normal olduğu

gözlenmiştir. Bu durum, otistik bozuklukta MSS olgunlaşmasındaki gecikmeyi düşündürmektedir.

Yapısal Beyin Görüntüleme Yöntemleri

Otistik bozukluğun MSS'nin yapısal görüntüleme çalışmalarında daha çok Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemiyle bölgesel ölçüm teknikleri (region-of-interest) kullanılmıştır. Son zamanlarda bölgesel ölçüm teknikleri dışında, yine MRG tekniğine dayanan "voxel based morphometri" (VBM) yöntemi geliştirilmiştir. VBM yöntemi, daha az zaman harcayarak çok sayıdaki deneğin, tüm beynin gri ve beyaz cevherleri yoğunluğunu, nokta nokta (voxel) birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmasını olanaklı kılar.

Niteliksel MRG çalışmalarında bazı otistik bireylerde kortikal malformasyonların gözlenmesi otizmin etyolojisinde nöronal göç anormalliklerinin önemli olabileceğini düşündürmüştür (Piven ve ark. 1990). Otizmde MRG tekniğine dayalı bölgesel ölçüm yöntemlerinde ise genellikle çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Serebellumda, değişik çalışmalarda serebellar vermal lobul VI-VII'nin boyutu normal, artmış ve azalmış; vermal lobul VIII-X'un boyutu azalmış, I-V'in boyutu normal, artmış; serebellar hacmin tümü artmış olarak bulunmuştur (Courchesne ve ark. 1994, Hardan ve ark. 2001 a, Hashimoto ve ark. 1995, Levitt ve ark. 1999, Piven ve ark. 1997 a, Manes ve ark. 1999). Courchesne ve arkadaşları (1994) MRG görüntüleme yönteminde, otistik bireylerin serebellar vermalian hipoplazi ve hiperplazi olmak üzere iki alt grubu meydana getirdiğini ileri sürmüştür. Beyin sapında yapılan çeşitli çalışmalarda, otizme özgü olmamakla birlikte (Ciesielski ve ark. 1997, Hashimoto ve ark. 1993 a), ponsun boyutu normal, azalmış; mesensefalon ve medulla oblongata'nın boyutu azalmış; beyin sapının boyutu ise normal olarak tespit edilmiştir (Courchesne ve ark. 1994, Hardan ve ark. 2001, Hashimoto ve ark. 1993 a,b). Temporal loblarda, posterior hippokampus, subikulum, CA1-CA3'un kesit alanı normal; hippokampus

sun boyutu normal, azalmış; amigdalanın boyutu normal, azalmış, artmış; dentate alanın (dentate girus + CA4) kesit alanı azalmış olarak bulunmuştur (Aylward ve ark. 1999, Haznedar ve ark. 2000, Howard ve ark. 2000, Saitoh ve ark. 1995, Saitoh ve ark. 2001, Piven ve ark. 1998). Sağ anterior singulat girus'un hacminde azalma otizm çalışmalarında diğer bir bulgudur (Haznedar ve ark. 1997, 2000). Kaudat çekirdeklerin hacimlerinde artma gözlenirken, lentikuler çekirdekler normal olarak bulunmuştur (Sears ve ark. 1999). Korpus kallosumun boyutu normal; korpus kallosumun gövde, anterior ve posterior alt bölgelerinin boyutları ise küçük olarak bildirilmiştir (Egaas ve ark. 1995, Hardan ve ark. 2000, Manes ve ark. 1999, Piven ve ark. 1997 b). Tüm beynin toplam boyutunda, ayrıca temporal, parietal ve oksipital lob; lateral, orta serebral ve üçüncü ventrikül boyutlarında artma bulunmuştur (Hardan ve ark. 2001 b, Piven ve ark. 1995, Piven ve ark. 1996). Parietal loblarda kortikal hacim kaybı tespit edilmiş, bu durumun komşu superior frontal ya da oksipital loblara kadar uzandığı bildirilmiştir (Courchesne ve ark. 1993). İlginç olarak MRG çalışmalarında, yaşa bağlı meydana gelen gri cevher değişikliklerinin otistik deneklerde normallere göre daha farklı olduğu ortaya konulmuştur. İki-üç yaşındaki otistik çocukların normal çocuklardan daha fazla (%12) serebral gri cevheri olduğu, ancak daha büyük otistik çocuk ve ergenlerde ise bu durumun gözlenmediği bildirilmiştir (Courchesne ve ark. 2001).

Abell ve arkadaşları (1999) yüksek işlevli 15 otistik çocukta yaptıkları VBM çalışmasında, sağ parasingular sulkusta, sol oksipito-temporal kortekste ve sol inferior frontal kortekste gri cevher yoğunluğunda azalma; sol amigdala/periamigdaloide kompleks, sağ inferior temporal girus, sol orta temporal girus yoğunluğunda ise artma gözlemişlerdir. Ayrıca, otistik çocuklarda serebellumda bilateral olarak gri cevherde yoğunluk artışı tespit edilmiştir.

Otizmde gözlenen MSS'nin bütün yapısal değişiklikleri, anormal sinaptik budanma, programlı hücre göçü ve ölümü ile açıklanabilir. Yapısal

beyin görüntüleme yöntemlerindeki farklılıklar farmakoterapi, eşlik eden tanılar, yaş, cinsiyet, ırk ve bozukluğun heterojenitesinden kaynaklanabilir.

Moleküler Biyoloji Ve Biyokimya Çalışmaları

Reelin ve Bcl-2, aksonal gelişimde, programlı hücre ölümünde ve beyin normal olarak katmanlara ayrılmasında rol oynarlar (Adams ve Cory 1998, Ogawa ve ark. 1995). Otizmde anormal hücre göçünün ve programlı hücre ölümünün purkinje hücreleri kaybindan sorumlu olabileceği varsayımına dayanarak, otistik ve normal bireylerin postmortem serebellar kortekslerinde Reelin ve Bcl-2 proteini araştırılmış ve her ikisinde de düşüklük tespit edilmiştir (Fatemi ve ark. 2001 a,b). Reelin geniyle ilgili olarak yapılan genetik bir çalışmada da, RELN genin 5'UTR triplet tekrarının fazla olduğu gösterilmiştir (Persico ve ark.2001).

Diğer taraftan p53 geni, bir çok genin dışı vurumunda önemlidir (Palecek ve ark. 1999). P53, hücre döngüsü, DNA onarımı, programlı hücre ölümü gibi hücre işlevlerini düzenleyen tümör baskılayıcı proteindir (Araki ve ark. 2000). P53'un, Bcl-2 geninin çalışmasını düzenlediği bilinmektedir. Bcl-2, güçlü bir şekilde programlı hücre ölümünü inhibe eden, hücre zarına bağlanmış bir proteindir. Fetal MSS dokusunda, P53 ve Bcl-2 fazla miktarda gözlenir. Otistik deneklerin postmortem parietal kortekslerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre p53 düzeylerinin önemli oranda yüksek (%130); Bcl-2 düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, %30 oranında düşük olduğu gözlenmiştir (Fatemi ve Halt 2001). Üstelik p53 ve Bcl-2 düzeylerindeki değişmelerin, Otizm Tanı Envanteri (Autism Diagnosis Inventory, ADI) skorları ve zeka geriliğinin derinliği ile de korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Otistik deneklerde P53 ve Bcl-2 düzeylerindeki bu değişiklikler, en azından MSS'nin belli bölgelerinde, çeşitli programlı hücre ölümü ile ilgili uyaranlara ikincil olarak daha fazla hücre ölümü olduğunu düşündürmektedir.

NCAM, immunoglobulin ailesine ait bir hücre yüzeyi molekülüdür. MSS'nin gelişiminde, aksonal harekette, nöron gelişiminde ve sinaptik plastisinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Otistik bireylerin postmortem serebellar kortekslerinde yapılan bir çalışmada, NCAM-180 izoformunun önemli düzeyde düşük, serumlarında ölçülen NCAM değerlerinin ise normal olduğu bulunmuştur (Purcell ve ark. 2001). Otistik bireylerin serumlarında yapılan başka bir çalışmada ise NCAM değerlerinin azalmış olduğu gözlenmiştir (Plioplys ve ark. 1990).

Bir izlem çalışmasında, otistik spektrum bozukluğu (n: 69), sadece zeka geriliği (n: 60), veya beyin felci (cerebral palcy) (n: 63) olan ve normal çocukların (n: 54) yenidoğan dönemindeki kanları saklanmıştır (Nelson ve ark. 2001). Daha sonra bu kanlarda, nöropeptid substans P (SP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), pituitar adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PAGAP), kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP), nörotrofinler, NGF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nörotrofin 3 (NT3) ve nörotrofin 4/5 (NT4/5) araştırılmıştır. Otizmi ve otizm olmaksızın zeka geriliği olan çocuklarda, VIP, CGRP, BDNF ve NT4/5 daha yüksek olarak bulunmuştur. Otistik çocukların %97 sinde, zeka geriliği olan çocukların ise %99'unda bu maddelerin en az birisinde yükseklik tespit edilmiştir. Otistik spektrumun alt gruplarına ve gerileme (regression) öyküsünün varlığı ya da yokluğuna bakmaksızın sözkonusu maddelerin yoğunluklarının benzer olduğu saptanmıştır. SP, PACAP, NGF ve NT3 ise tanısal gruptan farklı bulunmamıştır. Ayrıca yaşamın ilk günlerinde alınan periferik kan örneklerinde, otizmi ve bilişsel işlevlerinde bozukluk olan heterojen bir grupta bazı nöropeptit ve nörotrofinlerin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, otizmde beyin omurilik sıvısında NGF araştırılmış ve normal düzeylerde olduğu izlenmiştir (Riikonen ve Vanhala 1999).

Nörotransmitterler de, hücre çoğalması, gelişimi, göçü, farklılaşması ve yaşamının sürdürülmesi işlevleriyle MSS'nin gelişiminde rol oynar (Nguyen ve ark. 2001). Otizmde, başta serotonin

olmak üzere, nörotransmitter anormallikleri bildirilmiştir (Buitelaar ve Willemsen-Swinkels 2000).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmalar otizmin etyolojisinde anormal hücre göçünün, sinaptik budanmanın, ve programlı hücre ölümünün rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak buradaki "anormal" kavramının gereğinden "fazla" mı, yoksa gereğinden "az" mı olduğu çok açık değildir. Otistik bireylerde yapılan otopsi ve MRG çalışmalarında beyin hacminin fazla bulunması, yetersiz sinaptik budanmaya ve yaşamın erken dönemlerinde ve belki de ergenlik de dahil olmak üzere programlı hücre ölümündeki azlığa işaret edebilir. Diğer taraftan bazı otistik bireylerde, bazı bölgelerin hipoplazisi en azından bu bölgelere olan hücre göçündeki azalmayı ya da sinaptik budanma ve hücre ölümündeki artmayı gösterebilir. Uzunlamasına yapılan MRG çalışmalarında 2-3 yaşındaki otistik çocukların gri cevher hacimlerinin fazla, ergenlikte ise normallerle aynı hacimde olması da gelişimsel farklılıkların önemini ortaya koymaktadır. Bu durum MSS'nin "normalleşmeye yönelik" çabasını düşündürmektedir. Bununla birlikte otistik bir bireyde MSS'ne "işlevsel gücü" kazandıracak sinaptik budanma hemen hiçbir zaman gerçekleşmemektedir. Diğer taraftan beyin gelişiminde genetik etkenlerin yanında çevrenin de etkili olduğunun anlaşılması ve beyin "yeniden şekillenebiliyor" olması otistik bozuklukta erken tanı ve müdahalenin önemini göstermektedir.

Gelişimin erken dönemlerinde hücre göçü, sinaptik budanma, ve programlı hücre ölümü, başta genetik, hormonal ve biyokimyasal olmak üzere bir çok etken tarafından düzenlenmektedir. Dolayısıyla, bu etkenlerin herhangi birisindeki sorun, ya da bu sürecin normal olarak tamamlanmasına engel olabilecek enfeksiyonlar, toksik maddeler, kimyasallar, gebelik ve doğum komplikasyonları gibi bir çok nedenin otizmin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülür.

Otizimde beynin bir çok bölgesinin etkilenmiş ol-

ması bu bozukluğun "bölgesel" bir bozukluk olmaktan çok, çeşitli nöronal bağlantıların bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Yapılan otopsi ve fonksiyonel MRG (fMRG) araştırmaları da bu varsayımı desteklemektedir (Boddaert ve Ziblovicius 2002, Gustafsson 1997, Kemper ve Bauman 1993). Ancak henüz hangi nöronal bağlantıların bozukluğa neden olduğu kesin olarak ortaya konulamamıştır. Otizmle ilgili yapılan çalışmaların diğer bir özelliği ise çoğu zaman farklı sonuçlar bulunmasıdır. Araştırmacıların pek çoğu bunu yaş, cinsiyet, eşlik eden bozukluklar gibi örneklem grubundaki farklılıklara ve bozukluğun doğasındaki heterojeniteye bağlamaktadır. Daha homojen grupların meydana getirilememesi denek azlığından kaynaklanabileceği gibi klinik tablonun çeşitliliği ya da karışıklığından da kaynaklanabilir. Otistik çocukların %70'inde zeka geriliği vardır. Yüksek işlevli otistik çocuklardan meydana getirilen bir örneklem, bozukluğun en azından %70'ini temsil etmektedir. Düşük işlevli örneklem gruplarının ise normal çocuklarla karşılaştırılması uygun olmadığı gibi, aynı zeka işlevine sahip çocuklarla karşılaştırılmasında da sorunlar vardır. Çünkü zeka geriliği de heterojendir ve MSS'nin farklı bölgelerinin tutulumu sözkonusu olabilir. Dolayısıyla otistik bozukluğa uygun bir örneklem grubu bulmak gerçekten güçtür.

Otizmin etyolojisinde, "anormal hücre göçü, programlı hücre ölümü ve sinaptik budanma" varsayımını test edecek moleküler ve biyokimyasal izlem çalışmalarına acil olarak ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar bozukluğun patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olabileceği gibi, sözkonusu biyokimyasalların bir kısmının gebelikte "marker" olarak kullanılabilmesini de sağlayacaktır. Ayrıca tedaviye yönelik çalışmalara katkısı olabilir.

KAYNAKLAR

Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith C, Frith U (1999) The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 10(8):1647-1651.

Adams JM, Cory S (1998) The Bcl-2 protein family: arbi-

ters of cell survival, *Science* 281(5381):1322-1326.

Araki N, Morimasa T, Sakai T, Tokuo H, Yunoue S, Kamo M, Miyazaki K, Abe K, Saya H, Tsugita A (2000) Comparative analysis of brain proteins from p53-deficient mice by two-dimensional electrophoresis, *Electrophoresis* 21(9):1880-1889.

Arin DM, Bauman ML, Kemper TL (1991) The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism, *Neurology* 41 Suppl 1: 307(abstract).

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV). APA, Washington D.C.

Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD (1999) MRI volumes of amygdala and hippocampus in nonmentally retarded autistic adolescents and adults, *Neurology* 53(9):2145-2150.

Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P (1998) A clinicopathological study of autism, *Brain* 121 (Pt 5):889-905

Barth PG (1987) Disorders of neuronal migration, *Can J Neurol Sci* 14(1):1-16.

Bateman J, Van Vactor D (2001) The Trio family of guanine-nucleotide-exchange factors: regulators of axon guidance, *J Cell Sci* 114(Pt 11):1973-1980.

Bauman M, Kemper TL (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism, *Neurology* 35(6):866-874.

Bauman ML (1996) Brief report: neuroanatomic observations of the brain in pervasive developmental disorders, *J Autism Dev Disord* 26(2):199-203.

Beckmann H, Jakob H (1991) Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? *J Neural Transm Gen Sect* 84(1-2):155-164.

Boddaert N, Zilbovicius M (2002) Functional neuroimaging and childhood autism, *Pediatr Radiol* 32(1):1-7.

Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SH (2000) Autism: current theories regarding its pathogenesis and implications for rational pharmacotherapy, *Paediatr Drugs* 2(1):67-81.

Ciesielski KT, Harris RJ, Hart BL, Pabst HF (1997) Cerebellar hypoplasia and frontal lobe cognitive deficits in disorders of early childhood, *Neuropsychologia* 35(5):643-655.

Coleman PD, Romano J, Lapham L, Simon W (1985) Cell counts in cerebral cortex of an autistic patient, *J Autism Dev Disord* 15(3):245-255.

Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R (1993) Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism, *Am J Roentgenol* 160(2):387-393.

Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, Schreibman L (1994) Abnormality of cerebellar vermian lobules VI and VII in patients with

infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging, *AJR Am J Roentgenol* 162(1):123-130.

Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study, *Neurology* 57(2):245-254.

Diomedì M, Curatolo P, Scalise A, Placidi F, Caretto F, Gigli GL (1999) Sleep abnormalities in mentally retarded autistic subjects: Down's syndrome with mental retardation and normal subjects, *Brain Dev* 21(8):548-53.

Edelman GM (1987) *Neuronal Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection*, Basic Books, New York.

Egaas B, Courchesne E, Saitoh O (1995) Reduced size of corpus callosum in autism, *Arch Neurol* 52(8):794-801.

Elia M, Ferri R, Musumeci SA, Candian C, Orviati S, Milano GM, Bergonzi P (1993) Further considerations on REM sleep in autistic subjects, *Dev Brain Dysfunc* 6: 352.

Fatemi SH, Halt AR (2001) Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex reflect deranged apoptotic regulation in autism, *Synapse* 42(4):281-284.

Fatemi SH, Sary JM, Halt AR, Realmuto GR (2001 a) Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum, *J Autism Dev Disord* 31(6):529-535.

Fatemi SH, Halt AR, Sary JM, Realmuto GM, Jalali-Mousavi M (2001 b) Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum, *Neuroreport* 12(5):929-933.

Feinberg I (1982-83) Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 17(4):319-334.

Gleeson JG (2001) Neuronal migration disorders, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 7(3):167-171.

Gustafsson L (1997) Inadequate cortical feature maps: a neural circuit theory of autism, *Biol Psychiatry* 42(12):1138-1147.

Hardan AY, Minshew NJ, Keshavan MS (2000) Corpus callosum size in autism, *Neurology* 55(7):1033-1036.

Hardan AY, Minshew NJ, Harenski K, Keshavan MS (2001 a) Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(6):666-672.

Hardan AY, Minshew NJ, Mallikarjuhn M, Keshavan MS (2001 b) Brain volume in autism, *J Child Neurol* 16(6):421-424.

Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kuroda Y (1993 a) Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children, *J Child Neurol* 8(2):149-153.

Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Shimakawa S, Yoneda Y, Kuroda Y (1993 b) Brainstem involvement in high functioning autistic children, *Acta Neurol Scand* 88(2):123-128.

- Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, Kuroda Y (1995) Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients, *J Autism Dev Disord* 25(1):1-18.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-Cohen J, Hollander E (1997) Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder, *Am J Psychiatry* 154(8):1047-1050.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, Hollander E (2000) Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging, *Am J Psychiatry* 157(12):1994-2001.
- Herold S, Frackowiak RS, Le Couteur A, Rutter M, Howlin P (1988) Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults, *Psychol Med* 18(4):823-831.
- Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI (1988) The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization, *Arch Neurol* 45(7):749-755.
- Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N (2000) Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism, *Neuroreport* 11(13):2931-2935.
- Kemper TL, Bauman ML (1993) The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism, *Neurol Clin* 11(1):175-187.
- Kemper TL, Bauman M (1998) Neuropathology of infantile autism, *J Neuropathol Exp Neurol* 57(7):645-652.
- Kemper TL (1988) Neuroanatomic studies of dyslexia and autism. *Disorders of Developing Nervous System: Changing Views on Their Origins, Diagnoses and Treatments* icinde, JW Swann ve A Messer (ed) Alan R. Liss, New York, s:125-154.
- Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW (1994) Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited, *J Psychiatr Res* 28(3):239-265.
- Keshavan MS (1999) Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model, *J Psychiatr Res* 33(6):513-521.
- Levi-Montalcini R, Calissano P (1979) The nerve-growth factor, *Sci Am* 240(6):68-77.
- Levitt JG, Blanton R, Capetillo-Cunliffe L, Guthrie D, Toga A, McCracken JT (1999) Cerebellar vermis lobules VI-II-X in autism, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23(4):625-633.
- Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG (2000) Autism spectrum disorders, *Neuron* 28(2):355-363.
- Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE (1999) An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(4):470-474.
- Margolis RL, Chuang DM, Post RM (1994) Programmed cell death: implications for neuropsychiatric disorders, *Biol Psychiatry*, 35(12):946-956.
- McGrath MJ, Cohen DB (1978) REM sleep facilitation of adaptive waking behavior: a review of the literature, *Psychol Bull* 85(1):24-57.
- Moscona AA, Hausman RE (1977) Biological and biochemical studies on embryonic cell recognition. *Cell and Tissue Interactions* icinde, JW Lash, MB Burger (ed) Raven Press, New York, s: 173-186.
- Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG (1995) Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT, *J Nucl Med* 36(7):1156-1162.
- Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM (2001) Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation, *Ann Neurol* 49(5):597-606.
- Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Rogister B, Leprince P, Moonen G (2001) Neurotransmitters as early signals for central nervous system development, *Cell Tissue Res* 305(2):187-202.
- Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K (1995) The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons, *Neuron* 14(5):899-912.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism, *Brain* 123 (Pt 9):1838-1844.
- Palecek E, Brazdova M, Cernocka H, Vlk D, Brazda V, Vojtesek B (1999) Effect of transition metals on binding of p53 protein to supercoiled DNA and to consensus sequence DNA fragments, *Oncogene* 18:3617-3625.
- Parent A (1996) Development of the nervous system. *Carpenter's Human Neuroanatomy*, ninth edition icinde, P Coryel (ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, s: 65-92.
- Parmelee AH Jr, Schulte FJ, Akiyama Y, Wenner WH, Schultz MA, Stern E (1968) Maturation of EEG activity during sleep in premature infants, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24(4):319-329.
- Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, Wassink TH, Schneider C, Melmed R, Trillo S, Montecchi F, Palermo M, Pascucci T, Puglisi-Allegra S, Reichelt KL, Conciatori M, Marino R, Quattrocchi CC, Baldi A, Zelante L, Gasparini P, Keller F (2001) Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder, *Mol Psychiatry* 6(2):150-159.
- Piven J, Berthier ML, Starkstein SE, Nehme E, Pearlson G, Folstein S (1990) Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism, *Am J Psychiatry* 147(6):734-739.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen NC,

- Palmer P (1995) An MRI study of brain size in autism, *Am J Psychiatry* 152(8):1145-1149.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N (1996) Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(4):530-536.
- Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S (1997 a) An MRI study of autism: the cerebellum revisited, *Neurology* 49(2):546-551.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. (1997 b) An MRI study of the corpus callosum in autism, *Am J Psychiatry* 154(8):1051-1056.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S (1998) No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals, *J Autism Dev Disord* 28(2):105-110.
- Plioplys AV, Hemmens SE, Regan CM (1990) Expression of a neural cell adhesion molecule serum fragment is depressed in autism, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2(4):413-417.
- Post RM, Leverich GS, Xing G, Weiss RB (2001) Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder, *Dev Psychopathol* 13(3):581-598.
- Purcell AE, Rocco MM, Lenhart JA, Hyder K, Zimmerman AW, Pevsner J (2001) Assessment of neural cell adhesion molecule (NCAM) in autistic serum and postmortem brain, *J Autism Dev Disord* 31(2):183-194.
- Riikonen R, Vanhala R (1999) Levels of cerebrospinal fluid nerve-growth factor differ in infantile autism and Rett syndrome, *Dev Med Child Neurol* 41(3):148-152.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, Ritvo A (1986) Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report, *Am J Psychiatry* 143(7):862-866.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J (1996) Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei, *J Comp Neurol* 370(2):247-261.
- Rogister B, Ben-Hur T, Dubois-Dalcq M (1999) From neural stem cells to myelinating oligodendrocytes, *Mol Cell Neurosci* 14(4-5):287-300.
- Runsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, Cutler NR (1985) Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography, *Arch Gen Psychiatry* 42(5):448-455.
- Saitoh O, Courchesne E, Egaas B, Lincoln AJ, Schreibman L (1995) Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities, *Neurology* 45(2):317-324.
- Saitoh O, Karns CM, Courchesne E (2001) Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism, *Brain* 124(Pt 7):1317-1324.
- Sears LL, Vest C, Mohamed S, Bailey J, Ranson BJ, Piven J (1999) An MRI study of the basal ganglia in autism, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23(4):613-624.
- Tepass U, Truong K, Godt D, Ikura M, Peifer M (2000) Cadherins in embryonic and neural morphogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol* 1(2):91-100.
- Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Bruck B, Martinot JL, Raynaud C, Samson Y, Syrota A, Lelord G (1992) Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study, *Am J Psychiatry* 149(7):924-930.
- Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthelemy C, Syrota A, Lelord G (1995) Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism, *Am J Psychiatry* 152(2):248-252.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study, *Positron emission tomography*, *Am J Psychiatry* 157(12):1988-1993.