

Genetyczne i strukturalne anomalie mózgu w zaburzeniach autystycznych

Thomas Nickl-Jockschat, Tanja Maria Michel

Nervenarzt 2011, 82:618-627

Spektrum zaburzeń autystycznych (ASD) to całościowe zaburzenia rozwojowe o wysokim wskaźniku dziedziczności i wciąż nie znanej etiologii. Na podstawie badań molekularnych i genetycznych zidentyfikowano kilka genów kandydujących związanych czynnościowo z przekazywaniem neuronalnym, względnie migracją neuronów, organizacją korową i plastycznością synaptyczną. Na podstawie badań z zastosowaniem tomografii rezonansu magnetycznego u osób z ASD stwierdzono zwiększoną objętość mózgu, szczególnie w obszarze płatów czołowych i skroniowych, co było najsilniej wyrażone w okresie wczesnodziecięcym. Badania molekularno-genetyczne w połączeniu z wynikami badań strukturalnych i obrazowych wydają się obiecujące dla wyjaśnienia etiopatogenezy ASD.

Słowa kluczowe: Zaburzenia autystyczne, gen, tomografia rezonansu magnetycznego, struktura mózgu

Pojęcie spektrum zaburzeń autystycznych (autism spectrum disorder, ASD) obejmuje wiele zaburzeń rozwojowych, w szczególności autyzm dziecięcy (chorobę Kannera), zespół Aspergera, autyzm atypowy i z wysokim poziomem funkcjonowania.¹ Dla wszystkich tych zaburzeń charakterystyczna jest triada objawów osiowych: zaburzenia interakcji społecznych, komunikacji i stereotypowe wzorce zachowań.² Obraz kliniczny może się bardzo różnić w poszczególnych przypadkach pod względem występowania objawów towarzyszących – między innymi takich jak napady padaczkowe typu grand mal czy poziom inteligencji, lub jakościowej charakterystyki objawów. I tak, u większości osób z chorobą Kannera stwierdza się znaczne opóźnienie lub upośledzenie rozwoju mowy, a osoby z chorobą Aspergera cechują się wielomównością i monotonią mowy. Podobnie jak zachowania stereotypowe są cechą charakterystyczną autyzmu dziecięcego, u osób z zespołem Aspergera często występują wysepkowe uzdolnienia lub niezwykle zainteresowania.^{3,4}

Przebieg ASD może być powikłany różnymi zaburzeniami współistniejącymi, takimi jak napady padaczkowe,⁵ zaburzenia snu, a przede wszystkim bezsenność.^{6,7}

W przeciwieństwie do wcześniejszych oszacowań w niedawnych badaniach wykazano znaczne rozpowszechnienie ASD.⁸

Podczas gdy jeszcze kilka lat temu uważano, że u trzech czwartych wszystkich osób z ASD występuje upośledzenie umysłowe,⁹ nowe dane pokazują, że te szacunki te były znacznie zawyżone.^{10,11}

Mimo że etiopatogeneza ASD nie została wyjaśniona, za najbardziej prawdopodobną przyczynę zaburzeń uważa się ogólnie zaburzenia rozwojowe.^{12,13}

Pierwsze dowody wskazujące na znaczenie genetycznych czynników ryzyka w powstawaniu zaburzeń pojawiły się w latach 80. XX wieku, gdy zwrócono uwagę na częstsze występowanie anomalii chromosomalnych w ASD.¹⁴ Badania bliźniąt i dzieci adoptowanych wzmocniły podejrzenia dotyczące genetycznego podłoża zaburzeń.^{12,15-17} U bliźniąt monozygotycznych zgodność wynosi 70-90% i jest nie tylko istotnie większa niż u bliźniąt dizygotycznych (0-10%), ale również znacznie wyższa niż dla innych zaburzeń neuropsychicznych, jak na przykład schizofrenii – jednak jednym z ograniczeń tych badań była niewielka liczebność badanej grupy.^{18,19} Dziecko, u którego rodzeństwa rozpoznano ASD, cechuje się 25 razy większym ryzykiem względnym wystąpienia tego zaburzenia.²⁰ Hipotezę dotyczącą istotnego zaangażowania czynników genetycznych w powstawaniu ASD wspierają spójne wyniki badań behawioralnych i poznawczych osób z ASD i ich krewnych pierwszego

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen

Adres do korespondencji: Dr. T. Nickl-Jockschat, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen Pauwelsstraße 30, 2074 Aachen, Niemcy; e-mail: tnickl-jockschat@ukaachen.de

Dr Nickl-Jockschat nie zgłasza związanego z tym artykułem konfliktu interesów

stopnia, co doprowadziło do powstania koncepcji szerokiego fenotypu autyzmu (broader autism phenotype) jako pewnego kontinuum zaburzenia.^{21,22}

Początkowo badania genetyczne były ograniczone z powodu niepełnej definicji fenotypu. Na początku lat 90. zmieniło się to dzięki wprowadzeniu standardowych testów: ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) i ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule).²³

Oprócz poszukiwania odpowiednich genów kandydujących i określania ich funkcji, na podstawie hipotezy o neuronalnym zaburzeniu rozwojowym będącym przyczyną występowania objawów osiowych, osoby z ASD są badane kątem mózgowych anomalii strukturalnych. Od początku lat 90. XX wieku, oprócz klasycznych badań *post mortem*, coraz częściej metodą z wyboru jest tomografia rezonansu magnetycznego.²⁴⁻²⁶ Istotnym argumentem za zastosowaniem MRT u osób z ASD jest możliwość prowadzenia badań obserwacyjnych dotyczących anomalii strukturalnych mózgu oraz weryfikacji hipotezy dotyczącej neuronalnego zaburzenia rozwoju jako przyczyny leżącej u podstaw zaburzenia.

Celem tego artykułu przeglądowego jest opis i omówienie aktualnej wiedzy (sierpień 2008 r.) dotyczącej genetycznych i strukturalnych badań mózgu w ASD. Oba obszary badań przedstawione zostaną oddzielnie i omówione pod kątem potencjalnego modelu integracyjnego.

Metody

Bazę PubMed przeszukano wpisując hasła „autism spectrum disorder + brain structure + mri”, „autism + brain structure + mri”, „autism + brain structure + gene”, „autism + gene polymorphism”, „autism + genetics” i „autism + genomic imaging”. Następnie, szukając kolejnych badań, przejrano piśmiennictwo wymienione w znalezionych pracach. Zwracano uwagę na artykuły dotyczące autyzmu dziecięcego, zespołu Aspergera, autyzmu atypowego i autyzmu z wysokim poziomem funkcjonowania. Prace dotyczące czynnościowych badań obrazowych nie będą tutaj omawiane. Taki przegląd znajduje się w innym opracowaniu.³ Badania dotyczące zespołów zaburzeń chromosomalnych będą wspomniane tylko w przypadku ścisłego związku z ASD.

Wyniki badań genetycznych w ASD

Jak dotąd nie udało się jednoznacznie określić sposobu dziedziczenia w ASD.

Szeroki fenotyp autyzmu, postać subkliniczna ASD, występująca u krewnych chorych i charakteryzująca się swoistymi cechami poznawczymi i behawioralnymi (patrz powyżej) wskazuje na dziedziczenie wielogenowe.^{21,22} W wielu badaniach wykazano, że chociaż pojedyncze objawy z triady objawów rdzennych, czyli ograniczenie interakcji społecznych, komunikacji i zachowania stereotypowe, charakteryzują się

wysokim współczynnikiem dziedziczenia (0,64-0,92), to kowariancja między nimi jest niewielka.²⁷ Badania dotyczące zaburzeń komunikacji werbalnej²⁸ i pozawerbalnej²⁹ przyniosły podobne wyniki.

W przeciwieństwie do wspomnianego modelu dziedziczenia wielogenowego, w przypadku takich rzadkich zaburzeń, którym towarzyszą objawy ASD, jak zespół Retta³⁰ i stwardnienie guzowate,³¹ zespół delecji 22q,³² zespół łamliwego chromosomu X,¹⁴ wystarczy mutacja jednego genu, aby pojawił się fenotyp autystyczny. W nowszych badaniach wykazano, że w około 10% przypadków istotny jest wpływ pojedynczych pojawiających się *de novo* zmian liczby kopii (copy-number-variation, CNV), istotnie związanych z wystąpieniem ASD.³³

Możliwym wyjaśnieniem takich sprzecznych wyników jest model wyróżniający ASD, które pojawiają się spontanicznie, i przypadki rodzinnego występowania tego zaburzenia.³⁴ W wielu przypadkach pojedynczego występowania ASD (rodziny *simplex*) najbardziej prawdopodobną przyczyną jest mutacja *de novo*, podczas gdy w rodzinach, w których u kilku członków stwierdzono ASD (rodziny *multiplex*) przyczyną może być pojedyncza dominująca mutacja z niewielką penetracją genu u nosicieli płci żeńskiej³⁴ lub wpływ wielogenowy.^{28,35}

Identyfikacja genów mających potencjalne znaczenie w ASD staje się tym samym bardziej skomplikowana. W dalszej części przedstawiono przegląd najważniejszych genów kandydujących. Na razie na podstawie aktualnych wyników badań nie udało się sformułować jednoznacznej koncepcji molekularno-genetycznej. Omówiono jednak wyniki najciekawsze, powtarzające się i potwierdzone w innych badaniach, jednak z oczywistych względów dane te nie są kompletne. Po omówieniu działania pokrótce zostaną przedstawione biologiczne funkcje genów.

Pierwszych danych na temat patomechanizmu genetycznego w ASD dostarczyły analizy anomalii cytogenetycznych. Vorstman i wsp. w artykule z 2006 roku porównali dotychczasowe dane na temat sprzężeń i związków genowych znanych rejonów chromosomowych oraz zdefiniowania cytogenetycznych obszarów zainteresowania (cytogenetic region of interest, CROI). W ramach swoich badań poszukiwali oni odpowiednich genów kandydujących, względnie porównywali ich położenie z genami kandydującymi wytypowanymi na podstawie innych badań.³⁶ Miejsca CROI powtarzały się z miejscami na chromosomach 7, 15q11-13 i 5p14. Do rejonów niepotwierdzonych w badaniach sprzężeń i związków genowych należą między innymi 22q11.2 i 22q13.3. Na chromosomie 15 w rejonie krytycznym znajduje się wiele genów kandydujących, między innymi gen dla receptora GABA (kwasu γ -aminomasłowego),³⁷⁻⁴⁰ jak również UBE3A.⁴¹ Faktycznie aberracje chromosomalne w tych rejonach prowadzą do wystąpienia zespołów, które są istotnie związane z podwyższonym ryzykiem pojawienia się ASD, takich jak zespół Angelmana (15q)⁴² lub zespół delecji 22q.⁴³

Obecnie przypisuje się istotną rolę na poziomie molekularno-genetycznym *UBE3A* (ubiquitin protein ligase 3A) i *GABRB3* (receptor GABA-A β_3).²³ Za znaczeniem *UBE3A*, poza określoną lokalizacją na chromosomie, przemawia przede wszystkim mniejsza ekspresja w zaburzeniach objawowo podobnych do ASD (zespół Pradera-Williego/Angelmana),⁴⁴ ponadto wyniki wielu badań na ten temat są podobne.^{37,38,44} Istotną biologiczną funkcją *UBE3A* stwierdzoną w eksperymentalnych badaniach ośrodkowego układu nerwowego wydaje się indukowanie przez ubikwitynę rozkładu pewnego nie do końca określonego białka.⁴⁵ Ponadto możliwe, że funkcjonuje ona jako koaktywator transkrypcji różnych innych genów.⁴⁶ Co ciekawe, przynajmniej w przypadku zespołu Angelmana, zakłócona jest wyłącznie interakcja z ubikwityną, podczas gdy funkcje związane z transkrypcją pozostają nie naruszone.⁴⁷⁻⁴⁹ Potwierdzałyby to hipotezę na temat patomechanizmu związanego z mutacją w obrębie *UBE3A*, w wyniku czego utrata neuronów następuje z powodu nagromadzenia białka wewnątrzkomórkowego.⁵⁰

Chociaż w metaanalizie Vorstmann³⁶ region 22q13.3 opisano jako niepotwierdzony badaniami sprzężeń i związków genowych, to na podstawie wielu badań jako gen kandydujący wytypowano położony w tym obszarze gen *SHANK3* (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3).^{43,51} Produkt genu *SHANK3* znajduje się w glutaminergicznych neuronach postsynaptycznych, gdzie prawdopodobnie odgrywa główną rolę w procesach plastyczności synaptycznej i w ten sposób uczestniczy w psychopatologii ASD.⁵² Według innych danych, w tym rejonie chromosomalnym poza *SHANK3* są też inne geny, które mogą wpływać zarówno na rozwój mowy, jak również funkcje poznawcze.⁵³

Ważne interakcje występują między białkiem SHANK3 i białkami z rodziny neuroligin.⁵⁴ W badaniach sprzężeń genowych i przy wykorzystaniu metody resekwencjonowania wykazano związek między mutacjami dwóch białek, neuroligin 3 (NLGN3) i neuroligin 4 związanej z X (NLGN4X) i ASD,⁵⁵ co potwierdzono w innym niezależnym badaniu.⁵⁶ Wydaje się przy tym, że przynajmniej jedna mutacja prowadzi do zablokowania transportu NLGN3 z retikulum endoplazmatycznego do błony komórkowej, przez co nie zachodzą dalsze procesy molekularne.⁵⁷ W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzono, że u myszy z deficytem NLGN3 występuje fenotyp podobny do ASD, osobniki takie rzadziej wokalizują ultradźwięki i są mniej zainteresowane poszukiwaniem nowych bodźców społecznych.⁵⁸ Podobne obserwacje uzyskano w przypadku myszy pozbawionych genu *NGLN4* (knock-out).

W ramach jednego z szeroko zakrojonych badań sprzężeń genowych zespół badawczy Autism Genome Project Consortium poszukiwał polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism, SNP) i CNV związanych z ASD.⁵⁹ U rodzeństwa płci żeńskiej cierpiącego na ASD stwierdzono identyczną CNV wielkości ok. 300 kB na chromosomie 2p16. W tym rejonie chromosomu znajduje się gen

dla neureksyny 1 (*NRXN1*), którego produkt, współdziałając z neuroliginą odgrywa istotną rolę w wyżej opisanym procesie transmisji glutaminergicznej i ekspresji receptora glutaminergicznego.^{60,61} Dane przemawiające za wytypowaniem genu dla neureksyny jako genu kandydującego są znacznie słabsze niż te dotyczące neuroligin.

Także w przypadku wariantów genu *CNTNAP2* (contactin associated protein-like 2), białka z rodziny neureksyny, stwierdzono związek z ASD.⁶²⁻⁶⁴ W mózgu ludzkiego płodu zaobserwowano znaczną ekspresję tego genu przed mielinizacją oraz stwierdzono związek deficytu produktu genu *CNTNAP2* z zaburzoną mielinizacją.⁶⁵

MET jest kolejnym interesującym genem kandydującym w patologii ASD. Badania wykazały związek zaburzenia z SNP w rejonie promotora genu.⁶⁶ *MET* jest prawdopodobnym kandydatem, nie tylko dlatego, że znajduje się na wcześniej wspomnianym chromosomie 7 (patrz powyżej). Białko MET jest receptorem błonowym aktywowanym przez HGF (cytokin hepatocyt growth factor).⁶⁷ Droga sygnałowa HGF/MET ma istotne znaczenie w rozwoju dendrytów i tworzeniu wypustek neuronalnych,⁶⁸ jak również prawdopodobnie w migracji.^{68,69}

W wielu badaniach stwierdzono związek między ASD i mutacjami genu reliny, który położony jest na chromosomie 7 (patrz wyżej).⁷⁰⁻⁷² Gotowy produkt genu to białko pozakomórkowe, które przez receptory lipoproteinowe wpływa na wiele ważnych procesów związanych z dojrzewaniem mózgu, między innymi migracją neuronalną i powstawanie warstw kory mózgu.⁷³ Z powodu swojej roli w procesach dojrzewania mózgu gen dla reliny jest interesującym kandydatem w ASD. Ponadto, chociaż jest na to mniej danych, rozważany jest jego związek ze schizofrenią.⁷⁴

Mutacje genu *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) po raz pierwszy opisano w zespole Cowden, rzadkiej chorobie dziedziczonej autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się ona obecnością licznych guzów typu hamartoma, zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu i makrocefalią.⁷⁵ Stwierdzono dość częste współwystępowanie ASD i zespołu Cowden.^{75,76} W wielu badaniach obserwowano u pacjentów z ASD i makrocefalią mutację *PTEN*.^{37,77} *PTEN* jest fosfatazą, która przez kinazę 3-fosfoinozytoli wywiera różnoraki wpływ na różnicowanie komórkowe, proliferację i migrację. W neuronach postmitotycznych zaburzenia w funkcjonowaniu *PTEN* prowadzą do hipertrofii komórki i zahamowania proliferacji.⁷⁸ Nie jest jednak jasne, czy mutacje *PTEN* rzeczywiście pierwotnie związane są z ASD, czy też mają związek tylko ze zwiększonym obwodem głowy.⁷⁹

Zebrana dane na temat czterech omówionych genów kandydujących (*SHANK3*, *NLGN3*, *NRXN1* i *GABRB3*) stanowią przesłankę, która wskazuje na zaburzone procesy plastyczności synaptycznej jako jedną z przyczyn patofizjologii ASD.

Wydaje się więc, że *CNTNAP2*, *MET*, gen dla reliny i *PTEN* uczestniczą głównie w procesach rozwoju układu nerwowego, względnie organizacji kory mózgowej i mielinizacji.

W tym miejscu należy jednak wspomnieć, że siła dowodów na temat udziału poszczególnych genów kandydujących jest dosyć zróżnicowana. Ogólnie chodzi głównie o względną szeroko rozpowszechnione mutacje o niewielkiej sile wpływu na ujawnianie się objawów.

Za dobrze udokumentowanego kandydata może uchodzić gen dla reliny.²³ To, że znajduje się w rejonie wytypowanym jako mogący mieć znaczenie w patologii ASD,⁷⁹ stanowi istotny argument. Dodatkowo wykazano, że u pacjentów z ASD ekspresja genu reliny w tkance mózgowej jest zmniejszona.⁸⁰ W wielu badaniach rzeczywiście wykazano związek między wariantami reliny a ASD.^{70,71,81} W trzech badaniach takiego związku jednak nie stwierdzono.⁸²⁻⁸⁴

Pierwotnie *SHANK3* wytypowano jako gen kandydujący w ASD ze względu na lokalizację na chromosomie.⁷⁹ Durand i wsp. na podstawie badań z wykorzystaniem metody sekwencjonowania egzonów opisali mutację genu związaną z ASD.⁴³ W dwóch kolejnych badaniach nie stwierdzono związku między SNP genu *SHANK3* a ASD.^{85,86}

Związek między neuroliginami a zaburzeniami z kręgu ASD stwierdzono po raz pierwszy w badaniu sprzężeń genowych u dwóch chorych par rodzeństwa.⁵⁵ W dalszych badaniach wykazano nonsensowne mutacje w genie *NLGN4* u 4 z 148 osób z ASD. Takich mutacji nie obserwowano u badanych z innymi zaburzeniami psychicznymi ani u zdrowych osób z grupy kontrolnej.⁵⁶ W innych badaniach takiego związku nie stwierdzono.⁸⁸⁻⁸⁹

Mutacje w genie neureksyny 1 obserwowano u chorych par rodzeństwa.⁹⁰ W innych badaniach stwierdzono związek między mutacjami nonsensownymi w tym genie a ASD.⁹¹ Mutacje genu neureksyny mogą być dziedziczone po rodzicach, u których nie występują objawy choroby, dlatego też należy brać tu pod uwagę możliwość niepełnej penetracji mutacji.⁹²

Przesłankę na temat udziału genu *MET* w patogenezie ASD dostarczyły dwa duże kohortowe badania rodzin, w których wykazano związek między wariantami promotora a wystąpieniem ASD.^{66,93} Dodatkowo w badaniach *post mortem* stwierdzono zmniejszone stężenie mRNA i białka MET w mózgach osób z ASD.⁹³

Kolejny interesujący wątek badań molekularno-genetycznych to badania dotyczące CNV, będące odmianami liczby powtórzeń określonego fragmentu DNA. Zmiany te nie zawsze prowadzą do choroby, ponieważ w zdrowej populacji takie mikrodelecje i duplikacje są dość liczne.⁹⁴

U osób z ASD stwierdzono zwiększoną liczbę powstałych *de novo* fragmentów CNV. Przy czym częstość występowania powstałych *de novo* CNV była różna w rodzinach *simplex* (7-10%), rodzinach *multiplex* (2-3%) i w zdrowej populacji (około 1%).^{33,90} Szczególnie często CNV występowały (oprócz regionu 15q11-13) w rejonie 16p11.292,⁹⁵ jak również w genach *SHANK3*, neuroliginy 4 i neureksyny 1.^{33,90,92,95-97}

Okazało się przy tym, że zmiany w poszczególnych loci chromosomów nie są typowe dla ASD, a pokrywają się z wy-

stępującymi w innych zaburzeniach psychicznych, na przykład w schizofrenii (np. miejsce 1q21.1 i 15p13.3).^{98,99} Wyniki te doprowadziły do sformułowania hipotezy o zakłóconej homeostazie neuronalnej jako przyczynie różnych zaburzeń neuropsychicznych, w tym ASD.¹⁰⁰

Badania strukturalne mózgu w ASD

Opis anomalii strukturalnych mózgu w ASD był dużym wyzwaniem dla badaczy. W niektórych przypadkach objawy pojawiają się w bardzo wczesnie – w autyzmie dziecięcym zgodnie z definicją przed 3 r.ż. [www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/], co ma istotne znaczenie szczególnie dla rozwoju dojrzewającego mózgu. Dlatego przydatne są wyniki badań prospektywnych i obserwacyjnych, w których pomiary dokonywane są wielokrotnie.

Przedstawiono ważny problem badań *post mortem* mózgow osób z ASD. W przeglądzie Courchesne'a i wsp.¹⁰¹ stwierdzono, że w 39 badaniach *post mortem* przeciętny wiek wynosił 21 lat, czyli badano mózg blisko 20 lat po wystąpieniu pierwszych objawów. Banki tkanki mózgowej, takie jak założone przez National Institute of Health (<http://www.brainbank.org/>), gromadzą materiał do przyszłych badań, co mogłoby być pomocne w rozwiązaniu tego typu problemów.

Badania obrazowe u dzieci przed ukończeniem 2 r.ż. są praktycznie niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na liczne artefakty ruchowe. Pozostaje więc tylko badanie objętości mózgu na podstawie obwodu głowy.¹⁰²

W ASD pierwsze badania MRT dotyczą dzieci między 2 a 4 r.ż. W grupie dzieci z ASD objętość mózgu jest około 10% większa niż w grupie kontrolnej.¹⁰³⁻¹⁰⁵ W jednej z metaanaliz Redclaya i Courchesne'a okazało się, że w grupie osób z ASD w porównaniu z grupą kontrolną największy przyrost objętości mózgu następuje w niemowlęctwie, podczas gdy w dalszym rozwoju ulega wyrównaniu.¹⁰⁶

Przyrost objętości w różnych miejscach jest zależny od wieku. Między 2 a 4 r.ż. dotyczy głównie płatów czołowych, skroniowych i jąder migdałowych.^{103,104,107} Szczególnie w tych rejonach ilość istoty szarej jest nieprawidłowo zwiększona.^{103,108,109-111} U starszych dzieci bruzdy czołowe i skroniowe przesunięte są odpowiednio w stronę brzuszłą lub grzbietową.¹¹² Analogicznie, u dzieci w tej grupie wiekowej stwierdzono oznaki wczesnej mielinizacji w rejonach czołowych mózgu, podczas gdy w rejonach potylicznych takich zmian nie obserwowano.¹¹³ Na podstawie badań dzieci starszych i młodzieży stwierdzono znaki wskazujące na anomalie w obrębie istoty białej w obszarze przedczołowej kory przyśrodkowej i grzbietowej, płatów skroniowych, w szczególności zakrętu skroniowego górnego, jak również ciała modzelowatego.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Jak wcześniej wspomniano, przyrost objętości mózgu u osób z ASD wyrównuje się z wiekiem. U dorosłych z ASD całkowita objętość mózgu jest tylko o 1% większa.¹⁰⁶ Wydaje się,

że przyrost objętości mózgu dotyczy – podobnie jak w przypadku dzieci – płatów czołowych i skroniowych, ale również i ciemieniowych.^{103,117} Inaczej niż u dzieci, u dorosłych stwierdzono, że ilość istoty szarej w obszarze zakrętu skroniowego górnego mieści się w granicach normy, natomiast zwiększona jest gęstość istoty szarej w obszarze zakrętu skroniowego środkowego i dolnego.¹¹⁸ Natomiast w wielu badaniach u młodych osób cierpiących na autyzm wykazano zmniejszoną objętość w obszarze kory ciemieniowej górnej, jak również obręczy, kory potyliczno-skroniowej po lewej stronie i zakrętu czołowego dolnego po lewej stronie.^{107,118-121}

Niejednoznaczne są wyniki badań dotyczące struktur płatów skroniowych szczególnie istotnych dla procesów afektywnych. Wydaje się, że okolica *planum temporale*, istotna z punktu widzenia formalnych zaburzeń myślenia,¹²² nie wykazuje prawidłowej asymetrii. Po lewej stronie jej objętość jest nieprawidłowo mniejsza.²⁷ W badaniach dobrze funkcjonujących mężczyzn z ASD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną stwierdzono mniejszą objętość hipokampa.^{123,124} i zwiększoną objętość jąder migdałowatych.^{105,118,125} Dane na ten temat są jednak niejednoznaczne, wydaje się, że występują różnice między dobrze funkcjonującymi osobami z ASD a osobami z ASD i niższym ilorazem inteligencji.²⁴

Również wyniki dotyczące powiększenia komór mózgu są niejednoznaczne. W badaniach MR stwierdzono poszerzenie komór bocznych,¹²⁵ podobnie komory trzeciej¹²⁶ i czwartej.^{127,128} I w tym przypadku w większości badań nie obserwowano jednak istotnych zmian dotyczących komór mózgu u osób z ASD w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.^{126,129,130-132}

Ogólnie na podstawie aktualnych danych można stwierdzić, że są przesłanki przemawiające za istnieniem zaburzeń w obszarze płatów czołowych i skroniowych u pacjentów z ASD. Wydaje się, że gęstość istoty białej w tych rejonach jest zwiększona i że anomalie występują również w istocie białej w okolicy czołowej i skroniowej. W sumie zmiany te prowadzą do zwiększenia ogólnej objętości mózgu. Przy czym sugerowano, że opisane zmiany najsilniej wyrażone są we wczesnym dzieciństwie, a w dalszym okresie życia objętość mózgu jest wprawdzie powyżej normy, jednak przyrost objętości w porównaniu z grupą kontrolną wyrównuje się.

Omówienie

W ASD podobnie jak w przypadku innych zaburzeń psychicznych, na przykład schizofrenii, badania molekularno-genetyczne, obrazowe i strukturalne stoją przed wieloma wyzwaniami. Ponieważ rozpoznanie ASD opiera się wyłącznie na kryteriach klinicznych, istnieje podejrzenie, że pojęcie ASD obejmuje różne biologicznie heterogenne choroby. W wielu badaniach stwierdzono, że mimo uwzględniania w analizach ilorazu inteligencji jako zmiennej, często osoby z obniżonym ilorazem inteligencji i osoby z ASD oraz prawidłowym ilorazem inteligencji włączano do jednej grupy, chociaż prawdo-

podobnie istnieją między nimi istotne różnice zarówno genetyczne, jak i neuroanatomiczne.

Problem ten ma swój oddźwięk w heterogennych wynikach badań genetycznych i molekularnych i wpływa na istotność statystyczną. Pozostaje jednak faktem, że w ostatnich latach nastąpił zachęcający postęp w badaniach. W szczególności połączenie obu dziedzin mogłoby się przyczynić do znacznie lepszego zrozumienia etiopatogenezy ASD. Należy jednak wspomnieć, że jak dotąd dane są wciąż zbyt skromne, by można było stawiać stanowcze prognozy. Poniżej przedstawiono powiązania między anomaliami genetycznymi i strukturalnymi oraz propozycje potencjalnych celów dalszych badań.

Wiele wariantów genów otrzymało status genów kandydujących w ASD. Jak wspomniano wcześniej, opisano wiele wariantów genów istotnych z punktu widzenia migracji neuronalnej, organizacji korowej i procesów mielinizacji.

Jak sugerują wyniki w szczególności obserwacyjnych badań strukturalnych, charakterystyka czynnościowa ostatnio wytypowanych genów kandydujących wpisuje się bardzo dobrze w obraz zaburzenia rozwojowego. Gen dla reliny, *PTEN75*, i *MET66* odgrywają najwyraźniej istotne role regulujące w procesach różnicowania neuronalnego i migracji. Co najważniejsze, stwierdzono związek *PTEN* z proliferacją neuronalną; występowanie wariantów *PTEN* związane jest z obecnością makrocefalii.^{37,77} Chociaż na podstawie dotychczasowych danych nie można stwierdzić związku przyczynowego między wariantami wymienionych genów a zwiększoną objętością opisanych rejonów mózgu u osób z ASD, to jednak faktem jest, że geny kandydujące w ASD mogą mieć wpływ na określone funkcje biologiczne, co stanowi zachętę do dalszych badań dotyczących związków między odpowiednimi wariantami genów kandydujących a anomaliami strukturalnymi.

Podobnie jest w przypadku *CNTNAP2*, który – jak się wydaje – ma duże znaczenie w procesach mielinizacji.⁶⁵ Wobec opisanych nieprawidłowości w istocie białej płatów czołowych, względnie skroniowych,¹¹⁴⁻¹¹⁶ u osób z ASD sugerowano związek między odpowiednimi wariantami genów a zmniejszoną aktywnością na poziomie białek. Z uwagi na zmienione i nasilone neuroprzekazywanie hamujące w kontekście rozwoju anomalii mózgowych można myśleć również o roli wariantów genów *SHANK3*, *NKGN3*, *NRXN1* i *GABRB3*.

W badaniach czynnościowego rezonansu magnetycznego wykazano, że w ASD zaburzenia interakcji społecznej, jak również poznania społecznego (np. rozpoznawanie twarzy), opracowywania społecznych bodźców afektywnych (np. procesy związane z mimiką) oraz teorii umysłu (atrybucja procesów umysłowych) towarzyszą zmienionej aktywności mózgu. W wielu badaniach u osób z ASD stwierdzono zmniejszoną aktywność w części bocznej zakrętu wrzecionowatego podczas opracowania bodźca, jakim jest twarz. Ta część zakrętu wrzecionowatego, znana również jako obszar analizy twarzy (fusiform face area, FFA), odgrywa u zdrowych osób istotną rolę w trakcie rozpoznawania niezmiennych części twarzy.

Dane dotyczące zmniejszonej aktywności jąder migdałowatych podczas prezentacji twarzy wyrażającej emocje są niespójne.³ Na tej podstawie można podejrzewać anomalię strukturalną mózgu pod postacią nieprawidłowej aktywacji sieci neuronalnej uczestniczącej w procesach interakcji społecznej.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę wiele ograniczeń.

Opisane geny kandydujące zostały wytypowane jako istotne w patologii ASD stosunkowo szybko, w ciągu mniej niż 5 lat. Dlatego wyniki należy interpretować ostrożnie. Jak pokazały badania molekularne w schizofrenii, dopiero na podstawie wielokrotnie powtórzonych badań różnych próbek można typować geny kandydujące.¹³³

Jak wcześniej wspomniano, przedstawiono wyłącznie aktualne propozycje genów kandydujących, inne propozycje o niedostatecznie udowodnionym statusie będą dopiero opracowywane. Z całą pewnością w nadchodzących miesiącach i latach opisywane będą nowe obiecujące geny kandydujące, więc czynnikiem ograniczającym nie jest jedynie wybór subiektywny.

Przyrost objętości mózgu w ASD stwierdzono w wielu badaniach i potwierdzono zarówno w badaniach przekrojowych, jak i obserwacyjnych oraz w metaanalizach, można jednak powiedzieć, że są to dość ogólne wnioski, ponieważ w większości badań zmiany objętości opisywano na poziomie płatów. W odróżnieniu od tego mniejsze struktury układu limbicznego nie są dostatecznie opisane lub dane na ich temat są sprzeczne.^{24,105,118,123-125}

Otwarte pozostaje także pytanie dotyczące swoistości i czułości wykorzystywanych metod obrazowych.

Metoda polegająca na badaniu związków między genetyką a danymi z badań strukturalnych jest już szeroko rozpowszechniona i przynosi zachęcające wyniki, np. w badaniach schizofrenii.¹³⁴ Podobne badania w obszarze zaburzeń autystycznych mogą przynieść istotny postęp do wyjaśnienia etiopatogenezy zaburzenia.

Praktyczne podsumowanie

Etiopatogeneza zaburzeń autystycznych jest jak dotąd nieznaną, dlatego poszukiwania nowych sposobów leczenia są trudne. Do chwili obecnej ani na podstawie badań molekularno-genetycznych, ani badań strukturalnych i obrazowych nie udało się wyjaśnić geny ASD. Brak też danych mogących posłużyć do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Wydaje się jednak, że wspomniane badania oraz porównywanie ich wyników mogą stanowić ważny element w poszukiwaniach przyczyn ASD i metod jego leczenia.

© Springer Medizin Verlag 2011: This article Genetische und hirnstrukturelle Anomalien bei Autismus-Spektrum-Störungen by T. Nickl-Jockschat, T.M. Michel is translated and reproduced with permission from Springer.

Piśmiennictwo

1. Remschmidt H, Hebebrand J (2001) Das Asperger-Syndrom. Eine aktuelle Übersicht. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 29:59–69
2. Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2:217–250
3. Domes G, Kumbier E, Herpertz-Dahlmann B et al (2008) Autismus und soziale Kognition. *Nervenarzt* 79(3):261–274
4. Remschmidt H (2008) Autismus. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M (Hrsg) *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. Schattauer, Stuttgart, S 373–396
5. Volkmar FR, Nelson DS (1990) Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29(1):127–129
6. Gail Williams P, Sears LL, Allard A (2004) Sleep problems in children with autism. *J Sleep Res* 13(3):265–268
7. Richdale AL, Prior MR (1995) The sleep/wake rhythm in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 4(3):175–186
8. Fombonne E, Tidmarsh L (2003) Epidemiologic data on Asperger disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 12:15–21
9. Remschmidt H, Kamp-Becker I (2007) Das Asperger-Syndrom – eine Autismus-Spektrum-Störung. *Dtsch Arztebl* 104(13):A873–882
10. Fombonne E (2005) Epidemiology of autistic disorder and other pervasive development disorders. *J Clin Psychiatry* 66:3–8
11. Tidmarsh L, Volkmar FR (2003) Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 48:317–325
12. Coon H (2006) Current perspectives on the genetic analysis of autism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C(1):24–32
13. Skuse DH (2007) Rethinking the nature of genetic vulnerability to autism spectrum disorders. *Trends Genetic* 23(8):387–395
14. Blomquist HK, Bohman M, Edvinsson SO et al (1985) Frequency of the fragile X syndrome in infantile autism. A Swedish multicenter study. *Clin Genet* 27(2): 113–117
15. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E (2007) Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 64(7):853–864
16. Landa RJ (2008) Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat Clin Pract Neurol* 4(3):138–147
17. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB (2005) Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry* 46(9):963–971
18. Bailey A, LeCouteur A, Gottesman I et al (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25(1):63–77
19. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L et al (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30(3):405–416
20. Jorde LB, Hasstedt SJ, Ritvo ER et al (1991) Complex segregation analysis of autism. *Am J Hum Genet* 49(5):932–938
21. Bishop DV, Maybery M, Maley A et al (2004) Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *J Child Psychol Psychiatry* 45(8):1431–1436
22. Bolton P, Macdonald H, Pickles A et al (1994) A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 35(2):311–322
23. Abrahams BS, Geschwind DH (2008) Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 9(5):341–355
24. Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU et al (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 61(6):557–569
25. Hrdlicka M (2008) Structural neuroimaging in autism. *Neuro Endocrinol Lett* 29(3):281–286
26. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al (2008) Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 23(4):289–299
27. Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL et al (2002) Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett* 328:237–240
28. Alarcon M, Cantor LM, Liu J et al (2002) Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families. *Am J Hum Genet* 70(1):60–71
29. Chen GK, Kono N, Geschwind DH et al (2006) Quantitative trait locus analysis of nonverbal communication in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 11(2):214–220
30. Amir RE, Veyver IB van den, Wan M et al (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23(2):185–188
31. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium (1993) Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75(7):1305–1315
32. Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C et al (2004) Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics* 114:451–457

33. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al (2007) Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 316:445–449
34. Zhao X, Leotta A, Kustanovich V et al (2007) A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:12831–12836
35. Ronald A, Happe F, Bolton P et al (2006) Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(6):691–696
36. Vorstman JA, Staal WG, Daalen E van et al (2006) Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol Psychiatry* 11(1):18–28
37. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ et al (2002) Association between a GABARB3 polymorphism and autism. *Mol Psychiatry* 7(3):311–316
38. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C et al (1998) Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11–13 markers. *Am J Hum Genet* 62(5):1077–1083
39. Martin ER, Menold MM, Wolpert CM et al (2000) Analysis of linkage disequilibrium in gamma-aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder. *Am J Med Genet* 96(1):43–48
40. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM et al (2001) Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet* 15:245–259
41. Nurmi EL, Bradford Y, Chen Y et al (2001) Linkage disequilibrium at the Angelman syndrome gene UBE3A in autism families. *Genomics* 77:105–113
42. Peters SU, Beaudet AL, Madduri N et al (2004) Autism in Angelman syndrome: implications for autism research. *Clin Genet* 66:530–536
43. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM et al (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 39(1):25–27
44. Samaco RC, Hogart A, LeSalle JM (2005) Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. *Hum Mol Genet* 14(4):483–492
45. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD et al (1993) The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell* 75(3):495–505
46. Lonard DM, O'Malley BW (2006) The expanding cosmos of nuclear receptor coactivators. *Cell* 125(3):411–414
47. Fang P, Lev-Lehmann E, Tsai TF et al (1999) The spectrum of mutations in UBE3A causing Angelman syndrome. *Hum Mol Genet* 8(1):129–135
48. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D et al (2001) Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 38(12):834–845
49. Malzac P, Webber H, Moncla A et al (1998) Mutation analysis of UBE3A in Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* 62(6):1353–1360
50. Lalonde M, Calciano MA (2007) Molecular epigenetics of Angelman syndrome. *Cell Mol Life Sci* 64:947–960
51. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS et al (2007) Contributions of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 81(6):1289–1297
52. Boeckers TM, Brockmann J, Kreutz MR et al (2002) ProSAP/SHANK proteins – a family of higher order organizing molecules of the postsynaptic density with an emerging role in human neurological disease. *J Neurochem* 81(5):903–910
53. Wilson HL, Crolla JA, Walker D et al (2008) Interspersed 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. *Eur J Hum Genet* 2008 16(11):1301–1310
54. Meyer G, Varoqueaux F, Neeb A et al (2004) The complexity of PDZ-domain-mediated interactions at glutamatergic synapses: a case study on neuroligin. *Neuropharmacology* 47(5):724–733
55. Jamain S, Quach H, Betancur C et al (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34(1):27–29
56. Yan J, Oliveira G, Coutinho A et al (2005) Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Mol Psychiatry* 10(4):329–332
57. Comoletti D, De Jaco A, Jennings LL et al (2004) The Arg451Cys-neuroligin-3 mutation associated with autism reveals a defect in protein processing. *J Neurosci* 24(40):4889–4893
58. Radyushkin K, Hammerschmidt K, Boretius S et al (2009) Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. *Genes Brain Behav* 8(4):416–425
59. Autism Genome Project Consortium (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 39(3):319–328
60. Graf ER, Zhang X, Jin SX et al (2004) Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. *Cell* 119(7):1013–1026
61. Varoqueaux F, Aramuni G, Rawson RL et al (2006) Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron* 51(6):741–754
62. Alarcon M, Abrahams BS, Stone JL et al (2008) Linkage, association and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 82(1):150–159
63. Arking DE, Cutler DJ, Brune CW et al (2008) A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *Am J Hum Genet* 82(1):160–164
64. Bakkaolglu B, O'Roak BJ, Louvi A et al (2008) Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin-associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 82(1):165–173
65. Abrahams BS, Tentler D, Perederiy JV et al (2007) Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(45):17849–17854
66. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ et al (2006) A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(45):16834–16839
67. Birchmeier C, Gherardi E (1998) Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol* 8(10):404–410
68. Powell EM, Mühlfriedel S, Bolz J et al (2003) Differential regulation of thalamic and cortical axonal growth by hepatocyte growth factor/scatter factor. *Dev Neurosci* 25:197–206
69. Powell EM, Mars WM, Levitt P (2001) Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon. *Neuron* 30(1):79–89
70. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N et al (2001) Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* 6(2):150–159
71. Serajee FJ, Zhong H, Mahbubul Hug AH (2006) Association of Reelin gene polymorphisms with autism. *Genomics* 87(1):75–83
72. Skaar DA, Shao Y, Haines JL et al (2005) Analysis of the RELN gene as a genetic risk factor for autism. *Mol Psychiatry* 10(6):563–571
73. Forster E, Jossin Y, Zhao S et al (2006) Recent progress in understanding the role of Reelin in radial neuronal migration, with specific emphasis on the dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 23(4):901–909
74. Lang UE, Puls I, Müller DJ et al (2007) Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cell Physiol Biochem* 20(6):687–702
75. Pilarski R, Eng C (2004) Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *Neuron* 30:79–89
76. Goffin A, Hoefsloot LH, Bosgoed E et al (2001) PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and autism. *Am J Med Genet* 105:521–524
77. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP et al (2005) Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet* 42:318–321
78. Kwon CH, Zhu X, Zhang J et al (2001) PTEN regulates neuronal soma size: a mouse model of Lhermitte-Duclos disease. *Nat Genet* 29:404–411
79. Pardo CA, Eberhard CG (2007) The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 17(4):434–447
80. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM et al (2005) Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry* 57(7):777–787
81. Zhang H, Liu X, Zhang C et al (2002) Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 7(9):1012–1017
82. Bonora E, Beyer KS, Lamb JA et al (2003) Analysis of reelin as a candidate gene for autism. *Mol Psychiatry* 8(10):885–892
83. Devlin B, Bennett P, Dawson G et al (2004) Alleles of a reelin CGG repeat do not convey liability to autism in a sample from the CPEA network. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 126B(1):46–50
84. Krebs MO, Betancur C, Leroy S et al (2002) Absence of association between a polymorphic GGC repeat in the 5' untranslated region of the reelin gene and autism. *Mol Psychiatry* 7(7):801–804
85. Qin J, Jia M, Wang L et al (2009) Association study of SHANK3 gene polymorphisms with autism in Chinese Han population. *BMC Med Genet* 10:61
86. Sykes DH (2007) Rethinking the nature of genetic vulnerability to autism spectrum disorders. *Trends Genetic* 23(8):387–395
87. Blasi F, Bacchelli E, Pesaresi G et al (2006) Absence of coding mutations in the X-linked genes neuroligin 3 and neuroligin 4 in individuals with autism from the IMGsAC collection. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B(3):220–221
88. Gauthier J, Bonnel A, St-Onge J et al (2005) NLGN3/NLGN4 gene mutations are not responsible for autism in the Quebec population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 132B(1):74–75
89. Vincent JB, Kolozsvari D, Roberts WS et al (2004) Mutation screening of X-chromosomal neuroligin genes: no mutations in 196 autism probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 129B(1):82–84
90. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L et al (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 39(3):319–328
91. Feng J, Schroer R, Yan J et al (2006) High frequency of neurexin 1beta signal peptide structural variants in patients with autism. *Neurosci Lett* 409(1):10–13

92. Weiss LA, Shen Y, Korn JM et al (2008) Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 358(7):667–675
93. Campbell DB, D'Orozio R, Garbett K et al (2007) Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Ann Neurol* 62(3):243–250
94. Sebat J, Lakshmi B, Troge J et al (2004) Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 305(5683):525–528
95. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J et al (2008) Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet* 17(4):628–638
96. Christian SL, Brune CW, Sudi J et al (2008) Novel submicroscopic chromosomal abnormalities detected in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 63(12):1111–1117
97. Marshall CR, Noor A, Vincent JB et al (2008) Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 82(2):477–488
98. Cook EH Jr, Scherer SW (2008) Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature* 455(7215):919–923
99. Slavotinek AM (2008) Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 124(1):1–17
100. Ramocki MB, Zoghbi HY (2008) Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature* 455(7215):912–918
101. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM et al (2007) Mapping early brain development in autism. *Neuron* 56(2):399–413
102. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM (2002) Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children and adults. *Neuropediatrics* 33(5):239–241
103. Carper RA, Moses P, Tigue ZD et al (2002) Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 16(4):1038–1051
104. Hazlett HC, Poe MD, Gerig G et al (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size and autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 62(12):1366–1376
105. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW et al (2002) Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 59(2):184–192
106. Redcay E, Courchesne E (2005) When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 58(1):1–9
107. Carper RA, Courchesne E (2005) Localized enlargement of the frontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 57(2):126–133
108. Bloss CS, Courchesne E (2007) MRI neuroanatomy in young girls: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(4):515–523
109. Hazlett HC, Poe M, Gerig G et al (2006) Cortical white and grey brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biol Psychiatry* 59(1):1–6
110. Kates WR, Burnette CP, Eliez S et al (2004) Neuroanatomic variation in monozygotic twin pairs discordant for the narrow phenotype in autism. *Am J Psychiatry* 161(3):539–546
111. Palmen SJ, Hulshoff Pol HE, Kemner C et al (2005) Increased grey-matter volume in medication-naïve high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychol Med* 35(4):561–570
112. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S et al (2003) Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex* 13(7):728–735
113. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA et al (2007) Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage* 37(1):40–47
114. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V et al (2004) White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry* 55(3):323–326
115. Boger-Meggido I, Shaw DW, Friedman SD et al (2006) Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 36(6):733–739
116. Rice SA, Bigler ED, Cleavinger HB et al (2005) Macrocephaly, corpus callosum morphology and autism. *J Child Neurol* 20(1):34–41
117. Piven J, Arndt S, Bailey J et al (1996) Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(4):530–536
118. Abell F, Krams M, Ashburner J et al (1999) The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 10(8):1647–1651
119. Carper RA, Courchesne E (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 123:836–844
120. Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R (1993) Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR Am J Roentgenol* 160:387–393
121. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC et al (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
122. Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ et al (2001) Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58(8):769–774
123. Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G et al (1999) MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 53(9):2145–2150
124. 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* 124:1317–1324
125. Howard MA, Cowell PE, Boucher J et al (2000) Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis in autism. *Neuroreport* 11:2931–2935
126. Hardan AY, Minshew NJ, Mallikarjunn M et al (2001) Brain volume in autism. *J Child Neurol* 16(6):421–424
127. Gaffney GR, Kuperman S, Tsai LY et al (1987) Midsagittal magnetic resonance imaging of autism. *Br J Psychiatry* 151:831–835
128. Gaffney GR, Tsai LY, Kuperman S et al (1987) Cerebellar structure in autism. *Am J Dis Child* 141(12):1330–1332
129. Garber HJ, Ritvo ER (1992) Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *Am J Psychiatry* 149(2):245–247
130. Holtum JR, Minshew NJ, Sanders RS et al (1992) Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry* 32(12):1091–1101
131. Nowell MA, Hackney DB, Muraki AS et al (1990) Varied MR appearance in autism: fifty-three pediatric patients having the full autistic syndrome. *Magn Reson Imaging* 8(6):811–816
132. Piven J, Arndt S (1995) The cerebellum and autism. *Neurology* 45(2):398–402
133. Maier W, Zobel A, Rietschel M (2003) Genetics of schizophrenia and affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 36:195–202
134. Nickl-Jockschat T, Rietschel M, Kircher T (2009) Korrelation zwischen Risikogenvarianten für Schizophrenie und Hirnstrukturanomalien. *Nervenarzt* 80(1):40–2, 44–48