

B. Payá González
N. Fuentes Menchaca

Neurobiología del autismo: estudio de neuropatología y neuroimagen

Programa de Salud Mental Infanto-Juvenil
C. H. Padre Menni
Santander

Introducción. El presente trabajo realiza una revisión de los últimos estudios en el campo de la neuropatología y neuroimagen del autismo.

Método. Búsqueda en Medline de los artículos de neuropatología y neuroimagen en autismo y selección de los artículos más relevantes de los últimos 10 años hasta la actualidad.

Resultados. Parece demostrada la existencia de anomalías estructurales en los cerebros de pacientes con autismo afectando a diversas estructuras cerebrales como el cerebelo, sistema límbico, cortezas frontal y temporal, cuerpo calloso y ganglios basales.

Conclusión. Las alteraciones encontradas con las técnicas de neuroimagen se identifican a nivel de diferentes estructuras cerebrales. Actualmente es una idea casi generalizada que las alteraciones cerebrales en el autismo no se reducen a una sola área cerebral, sino que envuelven a distintas estructuras dentro de una red neuronal globalmente afectada. Futuros estudios nos permitirán aumentar el conocimiento sobre la patofisiología de este trastorno.

Palabras clave:
Autismo. Neuropatología. Neuroimagen. Neurobiología.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):271-276

Neurobiology of autism: neuropathology and neuroimaging studies

Introduction. This study performs a review of the last studies in the field of neuropathology and neuroimaging of autism.

Method. A search was done in Medline for articles on neuropathology and neuroimaging in autism and the most relevant articles of the last 10 years up to date were selected.

Correspondencia:
Beatriz Payá González
CSM Infanto-Juvenil
Luis Vicente Velasco, 1
39011 Santander
Correo electrónico: hdtca@mennisant.com

Results. The existence of structural abnormalities in the brain of patients with autism, affecting different brain structures such as the cerebellum, limbic system, frontal and temporal cortexes, corpus callosum and basal ganglia seems to be demonstrated.

Conclusion. The alterations found with the neuroimaging techniques are identified in the different brain structures. At present, there is almost generalized thinking that brain alterations in autism are not limited to a single brain area but involve different structures within a globally affected neuronal network. Future studies will allow us to increase knowledge on this disorder's pathophysiology.

Key words:
Autism. Neuropathology. Neuroimaging. Neurobiology.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas en el lenguaje y la comunicación social y un patrón estereotipado en los intereses del individuo.

La investigación neurobiológica ha contribuido a profundizar en el conocimiento de las bases neuroanatómicas de esta entidad clínica, con una especial aportación de las técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

En este artículo, tras revisar la literatura existente en este campo de la investigación, hemos tratado de plasmar los hallazgos más relevantes de los estudios de neuroimagen y neuropatología del autismo.

Los resultados de estos estudios han contribuido al pensamiento actual de que las manifestaciones clínicas del autismo se corresponden con alteraciones a nivel cerebral. Sin embargo, los hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen apuntan a que no existe una única estructura o sistema alterado en esta entidad, llegándose a postular que el defecto primario podría encontrarse a nivel de la citoarquitectura cerebral, más específicamente a nivel dendrítico.

ESTUDIOS DE NEUROPATOLOGÍA CEREBRAL

En las primeras autopsias realizadas de cerebros de sujetos con autismo se detectaba una disminución de las células de Purkinje a nivel cerebeloso^{1,2}. Dado que la pérdida de células de Purkinje es una complicación conocida en la epilepsia y que los sujetos analizados eran pacientes con epilepsia, la relevancia de estos casos quedó cuestionada.

Ritvo et al. encuentran por primera vez una disminución del número de células de Purkinje en el vérmix y hemisferios cerebelosos de cuatro pacientes con autismo que no presentaban epilepsia³. En este estudio la gran diferencia entre las edades de los casos y controles dificultaba la extrapolación de los hallazgos.

Kemper y Bauman⁴⁻⁶ conducen en 1991 uno de los estudios más relevantes de las alteraciones anatómicas en el autismo. Analizan los cerebros de seis pacientes autistas, encontrando las principales alteraciones a nivel de sistema límbico, cerebelo y oliva inferior. Estos cerebros no presentaban alteraciones morfológicas groseras; sin embargo, se encontró una disminución de la talla de células neuronales y un aumento de la densidad neuronal a nivel de la amígdala cerebral y de otras estructuras del sistema límbico en comparación con los cerebros de los controles.

La presencia de células neuronales pequeñas densamente distribuidas es un patrón anatopatológico que se observa en estadios tempranos de la maduración cerebral, sugiriendo una posible alteración de la maduración neuronal en el autismo.

En todos los cerebros analizados por estos autores se apreciaba además una disminución de las células de Purkinje a nivel de corteza cerebelosa, lo que sugería una etiología congénita.

Otro encuentro interesante en estas autopsias fueron los cambios «edad-relativos» en el tamaño y número celular a nivel de oliva inferior y núcleos cerebelosos. Los cambios observados con la edad sugerían un proceso que comenzaba con una hipertrofia neuronal en la infancia y una progresiva atrofia y pérdida neuronal en la vida adulta.

El aumento del peso cerebral es otro de los hallazgos característicos de los estudios de neuropatología.

Bailey et al.⁷ encuentran un mayor peso en tres de los cuatro cerebros de pacientes autistas en comparación con el peso observado en los cerebros de la población general. A nivel histológico no había evidencia de una disminución en la densidad neuronal, considerando que el aumento de peso podría ser a expensas de un aumento del número de neuronas.

El tipo de alteraciones observadas en los estudios neuropatológicos apuntan a una posible alteración en los estadios prenatales del desarrollo cerebral que podría seguir en des-

arrollo hasta la vida adulta⁸. Las alteraciones de la maduración son también un encuentro que se observa en individuos con retraso mental, pero en estos casos, a diferencia del autismo, los cambios más llamativos se producen a nivel de corteza cerebral.

Las alteraciones neuropatológicas observadas en las estructuras del sistema límbico en los sujetos con autismo podrían traducirse en déficit funcionales en la adquisición y procesamiento de la información, dando como resultado trastornos de la cognición, lenguaje e interacción social, observados todos estos entre los síntomas del autismo.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Las técnicas de neuroimagen estructural y funcional han ayudado a aportar una mayor consistencia a los hallazgos encontrados a otros niveles de la investigación.

Tomando en conjunto los hallazgos de las diferentes investigaciones neurobiológicas, una de las teorías más postuladas actualmente en el autismo es la de una posible alteración en el neurodesarrollo a nivel de distintas estructuras cerebrales.

En los estudios de neuroimagen estructural el hallazgo que parece más específico en el autismo es el aumento del volumen cerebral. Filipek et al.⁹ detectan por primera vez en un estudio con imagen por resonancia magnética (RM) un aumento del volumen cerebral en sujetos con autismo en comparación con un grupo control que presentaba alteraciones en el desarrollo del lenguaje. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por otros grupos¹⁰ que describen un aumento del volumen cerebral total, del tejido cerebral y del volumen de los ventrículos laterales en los sujetos con autismo.

Piven et al.¹¹ tras analizar estructuras cerebrales independientes encuentran que el aumento del volumen cerebral total se produce a expensas del aumento del volumen de los lóbulos temporal, parietal y occipital, pero no del lóbulo frontal. Estos autores proponen, por tanto, que el aumento del volumen cerebral en el autismo no es a expensas de toda la estructura cerebral, sino de determinadas áreas cuya identificación podría tener implicaciones importantes a nivel neurobiológico.

El aumento del volumen cerebral que se pone de manifiesto en las técnicas estructurales es consistente con los hallazgos de estudios neuropatológicos y de circunferencia cerebral^{12,13}. Por otro lado, estudios similares llevados a cabo con sujetos con otros trastornos del desarrollo no han podido identificar un aumento del volumen cerebral entre grupos de pacientes, apuntando a la especificidad del hallazgo.

Trabajos realizados con tomografía con emisión de positrones (PET)^{14,15} muestran un patrón global de aumento del

metabolismo cerebral en los pacientes con autismo, lo que podría, indirectamente, soportar los encuentros reportados con las técnicas estructurales.

Aunque el aumento del volumen cerebral es uno de los primeros hallazgos relevantes en los estudios de imagen cerebral, investigaciones posteriores se han centrado en identificar estructuras específicas implicadas en la fisiopatología de esta entidad. Algunas de las estructuras más implicadas incluyen el cerebelo, el sistema límbico y el lóbulo frontal.

Cerebelo

Estudios en animales¹⁶ sugieren que el cerebelo podría desempeñar un papel en la regulación de las emociones y el pensamiento. Esta estructura está implicada en el proceso de la percepción y control del *timing* que puede ser importante para la representación de imágenes mentales y la anticipación, así como en el procesamiento del lenguaje^{17,18}. También se ha relacionado al cerebelo con el control de la atención, concretamente en el cambio de la atención selectiva entre diferentes modalidades sensoriales y motoras¹⁹. Otro aspecto en el que tiene un papel importante esta estructura es en la regulación de la velocidad, consistencia e idoneidad del proceso mental y cognitivo, así como en el control e integración de la información y actividad motora y sensorial²⁰. Autores como Bauman y Kemper²¹ discuten el papel del cerebelo en funciones superiores y plantean la posibilidad de que se produzcan déficit en las emociones, comportamiento y aprendizajes secundarios a lesiones cerebelosas.

Las alteraciones a nivel del cerebelo en los sujetos con autismo fueron descritas por Courchesne et al.²², quienes con técnicas de RM describen una hipoplasia circunscrita a los lóbulos VI y VII del vérmix cerebeloso (neocerebelo) en los sujetos con autismo.

Hashimoto et al.²³ replican con posterioridad este mismo hallazgo, pero a diferencia del grupo de Courchesne, la hipoplasia no estaba circunscrita al neocerebelo, sino que englobaba otros lóbulos del vérmix cerebeloso, la médula cerebral, puente y cerebro medio, hallazgo que apunta a la teoría de una afectación a nivel de diferentes estructuras.

Contrariamente a estos autores, Piven et al.²⁴ usando RM en 35 pacientes con autismo encuentran un aumento global del volumen cerebeloso con ausencia de anomalías a nivel de neocerebelo. El aumento del volumen cerebeloso detectado era del mismo rango que el encontrado en un estudio previo²⁵ a nivel de lóbulo temporal, parietal y occipital, surgiendo de este modo la idea de una posible alteración a nivel de una red neuronal constituida por distintas estructuras cerebrales en el autismo.

Las alteraciones a nivel de estructuras cerebelosas fueron objeto de controversias ya que el hallazgo inicial de la hipoplasia cerebelosa no pudo ser replicado por otros auto-

res^{26,27} y debido a que la hipoplasia de esta estructura puede aparecer en sujetos con otros síndromes neurogenéticos y en niños sometidos a tratamiento de quimio y radioterapia apuntando a la inespecificidad de este encuentro^{28,29}.

Tras la controversia de esta primera hipótesis de la hipoplasia cerebelosa en el autismo, Courchesne et al. proponen la posible existencia de dos tipos de patrones cerebelosos en los sujetos con autismo, unos presentarían hipoplasia y otros hiperplasia cerebelosa³⁰.

Sistema límbico

Los primeros estudios utilizando neuroencefalografía, realizados en la década de 1970³¹, describían en los sujetos con autismo una dilatación del cuerno izquierdo del ventrículo lateral en el lóbulo temporal, postulando la existencia de una disfunción del lóbulo temporal medio subyacente a esta área de dilatación.

La disfunción de las estructuras límbicas como causante de la sintomatología observada en el autismo ha sido apoyada por diversos autores y confirmada en los datos obtenidos en estudios de neuropatología cerebral^{32,33} y en estudios con animales³⁴.

A pesar de la importancia concedida a las estructuras límbicas en la patogenia de este trastorno, los estudios con neuroimagen estructural han fallado en mostrar alteraciones a este nivel³⁵. Sin embargo, la normalidad que muestran estas estructuras en las técnicas estructurales no significa necesariamente que su función o neuropatología permanezca intacta, ya que estudios que combinan técnicas funcionales y estructurales han encontrado alteraciones funcionales a nivel de diferentes áreas cerebrales con RM normales³⁶. De hecho, estudios con PET han podido identificar en sujetos autistas alteraciones del volumen y metabolismo a nivel del giro cingulado anterior³⁷⁻⁴¹.

Lóbulo frontal

La posibilidad de que existieran alteraciones a nivel del lóbulo frontal en el autismo ha sido propuesta por varios autores⁴²⁻⁴⁵.

Zilbovicius⁴⁶ en un estudio con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) observaba un patrón de hipoperfusión frontal en una muestra de sujetos con autismo de 3-4 años similar al de niños normales a edades más tempranas. Al realizar otra SPECT cerebral a la misma muestra de pacientes 3 años después observaba una normalización de la perfusión, apareciendo un patrón igual al observado en los sujetos control. Estos hallazgos sugerían la existencia de un retraso en la maduración posnatal del lóbulo frontal en el autismo. Un retraso en la maduración frontal podría dar como consecuencia alteraciones funcio-

nales de esta estructura, así como hacer pensar en una conexión o activación cortical anormal.

En algunos de los estudios estructurales anteriormente citados^{11,35} es de interés mencionar que el lóbulo frontal es la única estructura que conservaba intacto el volumen dentro de un cerebro aumentado globalmente de volumen. Este hallazgo podría significar que el lóbulo frontal en relación a la talla global del cerebro es precisamente la estructura más anormal.

De hecho, las alteraciones frontales se han puesto de manifiesto en estudios de activación funcional^{47,48}, que muestran disminuciones en la activación de la corteza prefrontal en sujetos con síndrome de Asperger cuando se les somete a pruebas que requieren la utilización de la teoría de la mente, función cognitiva que se supone alterada en los sujetos con autismo⁴⁹.

Un estudio reciente⁵⁰ realizado con SPECT donde se medía el flujo sanguíneo cerebral en función de los síntomas predominantes en cada sujeto confirmaba alteraciones en la perfusión en la corteza prefrontal y giro cingulado anterior en sujetos autistas que presentan clínica de alteraciones en la comunicación e interacción social. En los sujetos con un patrón estereotipado de intereses como predominio de su clínica se observaban alteraciones de perfusión localizadas a nivel del lóbulo temporal medio derecho. Por tanto, cada una de estas localizaciones podría tener una significación clínica diferente.

Cuerpo calloso

Uno de los puntos de interés que tiene el estudio de esta estructura anatómica radica en que la distribución de sus fibras refleja modelos topográficos de regiones corticales⁵¹. De esta forma determinadas regiones corticales pueden ser cartografiadas con subregiones específicas del cuerpo calloso^{52,53}, aportando así información de lo que está ocurriendo en niveles corticales superiores.

En general, los axones de las regiones corticales anteriores se proyectan en la parte anterior del cuerpo calloso y los de las regiones corticales posteriores se proyectan a la parte posterior del cuerpo calloso. La importancia de estos datos radica en que el estudio de la talla del cuerpo calloso puede ampliar el conocimiento de la naturaleza del patrón de anomalía anteroposterior de las regiones corticales que se observa en los sujetos con autismo⁵⁴.

En 1995, Egaas et al.⁵⁵ en un estudio con MRI encuentran una disminución de la talla del cuerpo calloso que interpretan como secundaria a una hipoplasia del lóbulo parietal. Las mismas alteraciones en regiones posteriores del cuerpo calloso son replicadas por el grupo de Piven⁵⁶, quienes a diferencia del grupo anterior observan un aumento del volumen en estructuras cerebrales posteriores a nivel

cortical en los sujetos con autismo. Analizando detenidamente este hallazgo se observa cómo la dirección que siguen las anomalías encontradas en el cuerpo calloso, es decir, una disminución del volumen en dirección anteroposterior, sigue el patrón opuesto a las alteraciones de las estructuras corticales, donde se observa un aumento del volumen anteroposterior en relación al lóbulo frontal que conserva un tamaño normal. Los autores, como explicación a este hecho, proponen que la disminución del volumen anteroposterior del cuerpo calloso sería relativa al aumento del volumen cortical producido a expensas de tejido no neuronal o por neuronas corticales que no proyectan sus axones al cuerpo calloso. En conclusión, según estos autores las diferencias encontradas en la talla del cuerpo calloso no serían reales, sino un efecto producido por un mayor volumen cortical.

Ganglios basales

Aunque el interés de los estudios del autismo no se ha centrado especialmente en estas estructuras anatómicas, Sears et al.⁵⁷ encuentran alteraciones a nivel de los ganglios basales y un aumento del volumen del núcleo caudado en una muestra de 35 sujetos con autismo comparados con controles normales en edad, sexo y coeficiente intelectual.

El tamaño del núcleo caudado en dicha muestra se correlacionaba con la presencia de compulsiones, rituales, dificultades para los cambios menores y manierismos motores.

El mismo grupo de investigadores replicó de nuevo estos resultados en una segunda muestra sugiriendo que el núcleo caudado podría formar parte de un anormal circuito neuronal en el autismo, así como que podría estar involucrado en los síntomas ritualísticos y repetitivos que se observan en este trastorno.

CONCLUSIONES

La principal aportación de los estudios de neuroimagen al campo del autismo es la confirmación de la existencia de anomalías en los cerebros de estos pacientes. Estas alteraciones se han identificado a nivel de diferentes estructuras cerebrales, lo que orienta a pensar que más que tratarse de una única área cerebral afectada estarían involucrados distintas estructuras dentro de un hipotético circuito neuronal cuyos límites y conexiones anatómicas estarían aún por definir. Estudios recientes sugieren además la posibilidad de que las estructuras alteradas fueran diferentes en función de la sintomatología predominante en el paciente.

Otra línea abierta en el estudio del autismo son las alteraciones de tipo funcional entre las que se incluyen las anomalías de la neurotransmisión cerebral. Hay autores⁵⁸ que han postulado alteraciones en el proceso normal de la síntesis de serotonina.

Estudios de neuroimagen funcional para asesorar alteraciones en el desarrollo cerebral, estudios funcionales de estimulación cognitiva, así como la estandarización de los criterios metodológicos ayudarán en un futuro a aumentar el conocimiento sobre la fisiopatología de este trastorno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauman ML. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:886-74.
2. Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, DeLong GR, Swisher CN. Autism and mental retardation: neuropathology studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980;37:749-53.
3. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Crichton D, et al. Lower Purkinje cells counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSCA autopsy research report. *Am J Psychiatry* 1986;143:862-6.
4. Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics* 1991;(Suppl. 87):791-6.
5. Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathology studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993;11:175-87.
6. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exper Neurol* 1998;57:645-52.
7. Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993;341:1225-6.
8. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Neurosci* 2005;23:183-7.
9. Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Rademacher J, Pitcher DA, Zidel SY, et al. Morphometric analysis of the brain in developmental language disorders and autism. *Ann Neurol* 1992;32:475.
10. Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995;152:1145-9.
11. Piven J, Arndt S, Bailey J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:530-6.
12. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santagelo SL, Cook H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:282-90.
13. Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993;341:1225-6.
14. Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, et al. Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:448-55.
15. Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol* 1988;45:749-55.
16. Heath RG, Harper JW. Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala and other temporal lobe sites; evoked potential, and histological studies in monkeys and cats. *Exp Neurol* 1974;45:268-87.
17. Leinar HC, Leiner AL, Dows RS. Cerebrocerebellar learning loops in apes and human. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:425-36.
18. Peterson SF, Fox PT, Posner MI, Mintum MA, Raichle ME. Positron emission tomographic studies in processing of single words. *J Cog Neurosci* 1989;1:153-70.
19. Akshoomoff NA, Courchesne EA. A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 1992;106:731-8.
20. Schmahmann JD. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 1991;48:1178-87.
21. Bauman ML, Kemper TL. *Neurobiology of autism*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994.
22. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988;318:1349-54.
23. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, et al. Development of the brain system and cerebellum in autistic patient. *J Autism Develop Disord* 1995;25:1-18.
24. Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. An MRI study of autism the cerebellum revisited. *Neurology* 1997;49:546-51.
25. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:530-6.
26. Garber HJ, Ritvo ER. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *Am J Psychiatry* 1992;149:245-7.
27. Holttum JR, Minshew NJ, Sanders RS, Phillips NE. Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biol Psychiatry* 1992;32:1091-101.
28. Schaffer BG, Thompson JN, Bodensatiner JB. Hypoplasia of the cerebral vermis in neurogenetic syndromes. *Ann Neurol* 1996;38:382-5.
29. Ciesielski KT, Knight JE. Cerebellar abnormality in autism: a non-specific effect of early brain damage? *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 1994;54:151-4.
30. Courchesne E, Sayito O, Townsend JP, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincon AJ. Cerebellar hypoplasia and hyperplasia in infantile autism. *Lancet* 1994;343:63-4.
31. Hauser SL, De Long GR, Rosman NP. Pneumographic findings in the infantile autism syndrome: a correlation with temporal lobe disease. *Brain* 1975;98:667-88.
32. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomical observations of the brain in autism. En: Bauman ML, Kemper TL, editores. *Neurobiology of autism*. Baltimore: the Johns Hopkins University Press, 1994; p. 119-45.
33. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998;43:7-14.
34. Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia* 1994;32:627-48.
35. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. *J Autism Develop Disord* 1998;28:105-10.
36. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimmer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:253-9.

37. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-cohen J, Hollander E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1047-50.
38. Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JIL, Margolin RA, Rapoport SI, et al. Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:448-55.
39. Gillberg IC, Bjure J, Uvebrant P, Vestergrén E, Gillberg C. SPECT (single photon emission computed tomography) in 31 children and adolescents with autism and autism like conditions. *Europ Child Adolesc Psychiatry* 1993;2:50-9.
40. George MS, Costa DC, Ocurrus K, Ring HA, Ell PJ. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Mental Dis* 1992;180:413-7.
41. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1994-2001.
42. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37: 51-87.
43. Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM, Filloux F. Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1015-32.
44. Damasio AR, Maurer RG, Damasio AR. Computerised tomographic scan findings in patients with autistic behaviour. *Arch Neurol* 1980;37:504-10.
45. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978;35:777-86.
46. Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995;152: 248-52.
47. Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, Schmitz B, Costa D, Ell P. Recognition of mental state terms: clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *Br J Psychiatry* 1994;165:640-9.
48. Happe f, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, et al. Theory of mind in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996;8:197-201.
49. Ozonoff S, Cook I, Coon H, Joseph RM, Klin A, McMahon WM, et al. Performance on Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery subtest sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the Collaborative Programs of Excellence in Autism network. *J Autism Develop Disord* 2004;34:139-50.
50. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000;123:1838-44.
51. Innocenti GM, Manzoni T, Spidalieri G. Patterns of the somesthetic messages transferred through the corpus callosum. *Exp Brain Res* 1974;2919:447-66.
52. Pandya DN, Karol EA, Heilbronn D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res* 1971;32:31-43.
53. De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44:578-91.
54. Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE. An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:470-4.
55. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995;52:794-801.
56. Piven J, Bailey J, Ranson BJ. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997;154:1051-6.
57. Sears LL, Vest C, Mohamed S, Bailey J, Ranson BJ, Piven J. An MRI study of the basal ganglia in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23:613-24.
58. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999; 45:287-9.