

*medi cinski tretman***Невропатологија на аутизам:  
Селективен преглед***Мануел Ф. КАЗАНОВА<sup>1</sup>, Меган МОТ<sup>1</sup>*<sup>1</sup> Оддел за психијатрија и бихевиорални науки  
Универзитет Луизвил, Луизвил, Кентаки**Анстракт**

Аутизмот е невноразвојно нарушување кое го карактеризираат оштетувања на когнитивните, јазичните и социјалните вештини. Додека етиологијата останува нејасна, тој примарно се набљудува како големо наследно нарушување. Во овој труд, карактеристичните невроанатомско-морфолошки наоди поврзани со аутизмот селективно се дадени во преглед, а се дискутираат и нивните импликации за бихевиоралните манифестации. Иако генерално има доследност меѓу класичните невропатолошки опсервации, конфликтните наоди се карактеристика во литературата. Сите студии страдаат од малиот обем на примероци и високата коморбидност на аутизмот со другите невролошки/психијатриски болести. Поголема студија на популациите, која се должи делумно на зголемената распространетост на аутизмот и знаењето за аутизмот, дозволува поголема статистичка сила за полноважноста. Новите техники на снимање и постмортемските техники применети во овие студии даваат ветување за решавање на конфликтите и нејаснотиите во податоците, обезбедувајќи основа за подобро разбирање на невропатологијата и третманот на оваа состојба.

**Клучни зборови:** аутизам, невропатологија**Adresa za separati te:**

*Manuel F. Casanova*  
University of Louisville  
Department of Psychiatry  
500 South Preston St Bldg 55A Ste 217  
Louisville, KY 40292, USA  
[m0casa02@gwise.louisville.edu](mailto:m0casa02@gwise.louisville.edu)

*medical treatment***The Neuropathology of Autism:  
A Selective Review***Manuel F. CASANOVA<sup>1</sup>, Meghan MOTT<sup>1</sup>*<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences  
University of Louisville, Louisville, KY**Abstract**

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in cognitive, language and social skills. While the etiology remains unclear, it is viewed primarily as a highly heritable disorder. In this article, characteristic neuroanatomical morphological findings associated with autism are selectively reviewed and their implications for behavioral manifestations are discussed. Although there is general consistency among the classic neuropathological observations, conflicting findings are a feature of the literature. All studies suffer from small sample size and the high comorbidity of autism with other neurological/psychiatric diseases. Larger study populations due in part to increased prevalence and awareness of autism allow for greater statistical power validity. New imaging and postmortem techniques employed in these studies hold out the promise of resolving conflicts and ambiguities in the data, providing a basis for enhanced understanding of the neuropathology and treatment of this condition.

**Key words:** autism, neuropathology**Address requests for reprint to:**

*Manuel F. Casanova*  
University of Louisville  
Department of Psychiatry  
500 South Preston St Bldg 55A Ste 217  
Louisville, KY 40292, USA  
[m0casa02@gwise.louisville.edu](mailto:m0casa02@gwise.louisville.edu)

## **Вовед**

Аутизмот е силно развојно нарушување чии причини и третман остануваат контроверзни. Додека патогенезата на аутизмот останува нејасна, наследноста од >90% сугерира мултигенска основа за оваа состојба (1). Канер е првиот кој го опиша аутизмот во 1943 кога проучува група деца кои покажуваа симптоми како што се социјалното нарушување, опсесивните повторливи однесувања, лингвистичките дефицити и нарушените когнитивни вештини (2). Неколку од овие испитаници покажаа исклучителни таленти, сепак задржувајќи ја оваа општофункционална попреченост. Актуелните DSM дијагностички критериуми за аутистичко нарушување ја вклучуваат манифестацијата на дијагностичките карактеристики пред 3-годишна возраст, специфицирана како задоцнето или абнормално функционирање или во социјалната интеракција, јазикот при комуникацијата или во симболичната / имагинативна игра (3). Не постои специфична мостра за дијагноза на ова нарушување и не постои јасна идентификација во радиолошките студии или EEG. Значителна коморбидност постои меѓу аутизмот, менталната ретардација (~70%) и епилепсијата (~40%) (4, 5).

Стапките на аутистичкото нарушување се 4 до 5 пати повисоки кај машкиот отколку кај женскиот пол, а епидемиолошките студии покажуваат зголемување на распространетоста на аутизмот во последните неколку декади. Според некои пресметки, аутизмот се среќава кај 1 од 300 деца (6,7). Додека сите аутисти покажуваат социјални недостатоци, нарушувањето има широк опсег во неговата сериозност и мострата на когнитивното оштетување. Според овој критериум постојат две дијагностички поткатегории на аутизмот: нискофункционални аутизам со ментална ретардација (НФА) и високофункционални аутизам со нормална интелигенција (ВФА). Разликата меѓу ВФА и синдромот на Аспергер е контроверзна (8, 9, 10).

Општите бруто анатомски мозочни абнормалности поврзани со аутизмот ги вклучуваат необичните волумени на мозокот што варираат со возраста споредени со контролните.

## **Introduction**

Autism is a pervasive developmental disorder whose causes and treatment remain controversial. While the pathogenesis of Autism remains obscure, a heritability of >90% suggests a multigenic basis for this condition (1). Kanner was the first to describe autism in 1943 when he studied a group of children that displayed symptoms such as social impairment, obsessive and repetitive behaviors, linguistic deficits and impaired cognitive skills (2). A few of these subjects showed exceptional talents while maintaining this general functional disability. The current DSM diagnostic criteria for "Autistic Disorder" include manifestation of diagnostic features prior to age 3, specified as delayed or abnormal functioning in either social interaction, language in communication or symbolic / imaginative play (3). There is no specific pattern for diagnosis of this disorder and no clear identification exists in imaging or EEG studies. Significant comorbidities exist between autism, mental retardation (~70%) and epilepsy (~40%) (4, 5).

Rates of autistic disorder are 4 to 5 times higher in males than in females and epidemiological studies indicate an increase in the prevalence of autism over the last few decades. By some estimates, autism affects as many as 1 in 300 children (6, 7). While all autistics exhibit social deficiencies, the disorder has a wide range in the severity and pattern of cognitive impairment. According to this criterion, there are two diagnostic subcategories of autism: low-functioning autism with mental retardation (LFA) and high-functioning autism with normal intelligence (HFA). The distinction between HFA and Asperger syndrome is controversial (8, 9, 10).

Common gross anatomical brain abnormalities associated with autism include unusual brain volumes that vary with age when compared to controls.

Студиите за мозоците кај пациентите со аутизам споредени со незаболени контролни мозоци според возраста и полот откриваат дека мозоците на деца на возраст од 5-13 се значително потешки отколку контролните, додека мозоците на возрасни од 18-54 се значително полесни (11). Иако при раѓање обемот на главата, тежината на мозокот и волуменот изгледаат нормални, нападот врз макроцефалијата и макроенцефалијата почнува наскоро потоа (12, 13, 14). Ова абнормално забрзување во развојот на мозокот типично се манифестира меѓу 2 и 4-годишна возраст, следено со забавување меѓу 5-та и 16-та година (15). Во текот на брзото волуменско зголемување на мозокот видливо во раниот развој, зголемените волумени на белата и сивата маса се јавуваат и во големиот и малиот мозок споредени со контролните, иако поголеми промени се јавуваат кај белата маса (15). Најголемото зголемување на волуменот се јавува во предниот дел (челото), а најмало во задниот дел (темето) (16).

Иако постојат неколку предложени механизми кои го подвлекуваат раното зголемено забрзување на растот на волуменот на мозокот кај аутизмот, многу теории се фокусираат на белата маса, бидејќи таа го покажува најголемото зголемување во текот на брзата фаза на растење. Иако има квантитативна разлика кај миелин фосфолипидите најдени во корпус калозумот на постморталски аутистички мозоци (17), миелинацијата се смета дека е споредлива со контролните (18). Неодамнешно истражување необичното забрзување кај белата маса го припишува на абнормалното неврално поврзување. Постојат контрадикторни докази меѓу студиите, па многу истражувачи сугерираат дека комбинацијата на локалното прекумерно поврзување и големиот опсег на недоволно поврзување го објаснуваат овој абнормален неврален кружен пат (19, 20, 21). Во компаративната миниколумнарна морфолошка студија на Бродмановите регии 9, 21 и 22 и кај аутистичките и контролните субјекти, најдено е дека постојат мали, почести и помалку компактни миниколумни кај мозоците на пациентите со аутизам и се сугерира дека промените во ширината на овие миниколумни би можеле да влијаат врз нивната организација, а според тоа и врз обработката на информациите (22).

Studies on the brains of autistic subjects matched with unaffected controls by age and sex revealed that children's brains aged 5-13 are significantly heavier than controls, while adult brains aged 18-54 are significantly lighter (11). Although at birth head circumference, brain weight and volume appear normal, the onset of macrocephaly and macroencephaly occur soon thereafter (12, 13, 14). This abnormal acceleration in brain development typically manifests itself between 2 and 4 years of age, followed by a deceleration between the ages of 5 and 16 (15). During the rapid brain volumetric increase seen in early development, increased white and gray matter volumes occur in both the cerebrum and cerebellum compared to controls, though greater changes occur in white matter (15). The greatest increase in volume appears in the frontal lobe, and the least in the occipital lobe (16). While there are several proposed mechanisms underlying the early increased acceleration of brain volume growth in autism, many theories focus on white matter since it shows the greatest increase during the rapid growth phase. Although there is a quantitative difference in myelin phospholipids found in the corpus callosum of post-mortem autistic brains (17), myelination has been found to be comparable to controls (18). Recent research attributes the unusual white matter acceleration to abnormal neural connectivity. While contradictory evidence exists among studies, many investigators suggest that the combination of local overconnectivity and long-range underconnectivity account for this abnormal neural circuitry (19, 20, 21). In a comparative minicolumnar morphologic study of Brodmann areas 9, 21 and 22 in both autistic and control subjects, it was found that small, more frequent and less compact minicolumns exist in the brains of autistic patients and suggested that changes in the width of these minicolumns could affect their organization and thereby processing of information (22).

Јасната неврологија за нарушувањето кај аутизмот сè уште треба да се утврди. Тоа делумно му се припишува на недостатокот на доследност меѓу наодите. Таквата непостојаност им се припишува на многубројни фактори, забележителни дијагностички и критериуми на исклучување кај контрадикторниот испитаник. Постојат статистички проблеми кај собраните податоци за аутизмот, тоа главно се должи на малиот обем на мострата, изненадувачките фактори како што се коморбидноста со други нарушувања, IQ и историјата на лекувањето. Меѓутоа, јасно е дека карактеристичните невропатологии се поврзуваат со суштинските симптоми на болеста. Посебно, пет невропатолошки карактеристики се поврзуваат со аутистичкото нарушување: зголемената тежина на мозокот и волуменот на белата маса во детството, намалениот број на неврните и зголемената густина на пакување на клетките во лимбичкиот систем на прозенцефалонот, намалениот број на Пуркиевите клетки во малиот мозок, промените во однос на возраста, на големината на клетките и бројот во јадрото на дијагоналната лента на Брока, длабоките церебеларни јадра и долната олива, како и малформациите на церебралниот кортекс и мозочното стебло (11). Овој труд дава преглед на селектирани невропатолошки студии за аутизмот и ги дискутира можностите за идно истражување кое го сугерираат нивните наоди.

### **Невроанатомски абнормалности**

Аутистичкото нарушување го карактеризираат абнормални морфолошки карактеристики на многубројни места (табела 1).

**Табела 1.** Невропатолошки студии на аутизам

Автор и година (Author and year)	Големина на мострата (Sample size)	Карактеристики (Characteristics)	Регион на интерес (Region of interest)	Значителни резултати (Significant Results)
Бауман и Кемпер 1990 (Bauman and Kemper 1990)	1A: 1M 2C: 2M	12 г (12 y)	Лимбички систем и СВ (Limbic system and CB)	Во пакувањето на келиите во лимбичкиот систем, Дец Пуркиевиеви клетки, зголемени клетки и долна олива (In cell packing in limbic system, Dec Purkinje cells, enlarged cells in inferior olive)
Пивен и сораб. 1995 (Piven et al. 1995)	22A: 22M 20C: 20M	13-29 г (y) 169-196 см висина (169-196 cm in height)	Цел мозок, цело ткиво и цел волумен на вентрикули (Total brain, total tissue and total lateral ventricle volumes)	Волумените на просечен цел мозок, ткивото и вентриклиите беа поголеми (Mean total brain, tissue and ventricle volumes were higher)

There has yet to be established a clear neuropathology for autism disorder. This is partially attributable to a lack of consistency among findings. Multiple factors account for such inconsistencies, notably conflicting subject diagnostic and exclusionary criteria. Statistical problems exist with the data collected on autism thus far, mainly due to small sample size, confounding factors such as comorbidity with other disorders, IQ and medication history. However, it is clear that characteristic neuropathologies are associated with the core symptoms of the disease. Five neuropathological features, in particular, are associated with autistic disorder: increased brain weight and white matter volume during childhood, reduced neuronal size and increased cell packing density in the forebrain limbic system, reduced numbers of Purkinje cells in the cerebellum, age-related changes in cell size and numbers in the nucleus of the diagonal band of Broca, deep cerebellar nuclei and inferior olive, and malformations of cerebral cortex and brainstem (11). This article reviews selected neuropathological studies of autism and discusses possibilities for future research suggested by their findings

### **Neuroanatomical Abnormalities**

Autistic disorder is characterized by abnormal morphological features at multiple sites (Table 1).

**Table 1.** Neuropathological studies in autism

Автор и година (Author and year)	Големина на мостра (Sample size)	Карактеристики (Characteristics)	Регији на интерес (Region of interest)	Значајни резултати (Significant Results)
Рејмонд и сораб. 1996 (Raymond et al. 1996)	2A: 1M 1F, 2MR 2C: ?M, ?F	7-13 г (7-13 y)	HIP	Помали неврони во CA4, помали дендритски разгранувања во CA1 и CA4 (Smaller neurons in CA4, less dendritic branching in CA1 and CA4)
Родиер и сораб. 1996 (Rodier et al. 1996)	1A: 1F, 1MR, 1E 1C: 1M	A: 21 г C: 80 г (A: 21 y) (C: 80 y)	Понс, медула, CB (Pons, medulla, CB)	Скратување на мозочното стебло и скоро целосен губиток на фаџијалното јадро и горната олива (Shortening of brainstem and almost complete loss of facial nucleus and superior olive)
Пивен и сораб. 1997 (Piven et al. 1997)	35A: 26M, 9F 36C: 20M, 16F	12-29 г (12-29 y)	CC	Постериор CC подрегија помала (Posterior CC subregion smaller)
Бејли и сораб. 1998 (Bailey et al. 1998)	6A: 6M, 6MR, 3E 7C: 5M, 2F	4 – 27 г (4 – 27 y)	Цел мозок, неврон измерен во SFG, CB, HIP (Whole brain, neuron counts in SFG, CB, HIP)	Дес на Пуркинови клетки, абнормални долни оливи, мегаенцефалија (Dec Purkinje cells, abnormal inferior olives, megaencephaly)
Коурчесне и сораб. 2001 (Courchesne et al. 2001)	60A: 60M 52C: 52M	2-16 г (2-16 y)	Волумен на целиот мозок (Whole brain volume)	2 до 4 г: поголеми волумени, 5 до 16 г: помали волумени (2 to 4 y: larger volumes, 5 to 16 y: smaller volumes)
Харден и сораб. 2001 (Hardan et al. 2001)	22A: 22M 22C: 22M	12-52 г, без MR (12-52 y, non MR)	Постериор фоса: CB, мозочно стебло (Posterior fossa: CB, brainstem)	Inc CB волумен (Inc CB volume)
Карпер и сораб. 2002 (Carper et al. 2002)	38A: 38M 39C: 39M	2-11 г (2-11 y)	Церебрални лобуси: фронтален, слепоочен, париетален, окципитален (Cerebral lobes: frontal, temporal, parietal, occipital)	Фронтален лобус: најголемо зголемување, окципитален лобус: најмал (Frontal lobe: greatest enlargement, Occipital lobe: least)
Фатемии и сораб. 2002 (Fatemi et al. 2002)	5A: 5M 5C: 4M, ?F	~25 г (~25 y)	CB	24% помали Пуркинови клетки (24% smaller Purkinje cells)
Кауфман и сораб. 2003 (Kaufmann et al. 2003)	10A: 10M 11DS: 11M 16DS + A: 16M 9FX: 9M 13FX + A: 13M 22C: 22M	3-9 г (3-9 y)	Постериор CB вермус (Posterior CB vermus)	Дес однос на малите резени VI-VII (Dec ratio lobules VI-VII)
Тсатсанис и сораб. 2003 (Tsatsanis et al. 2003)	12HFA: 12M 12C: 12M	11-22 г, IQ>80 (11-22 y, IQ>80)	Таламус (Thalamus)	Дес волумен на таламусот (Dec thalamic volume)
Херберт и сораб. 2004 (Herbert et al. 2004)	13A: 13M 21DLD: 14M, 7F 29C: 14M, 15F	5-11 г, IQ>80 (5-11 y, IQ>80)	Цел мозок WM (Whole brain WM)	Зрачењето на WM е поголемо во A и DLD, A покажува поголемо зголемување во фронталниот лобус (Radiate WM is larger in A and DLD, A shows greater enlargement in frontal lobe)
Шуман и сораб. 2004 (Schumann et al. 2004)	19LFA: 19M 27HFA: 27M 25ASP: 25M 27C: 27M	7-19 г (7-19 y)	AMY and HIP (AMY и HIP)	HIP и AMY беа поголеми во HFA и LFA, AMY страда од влијание на возраста (Both HIP and AMY were larger in HFA and LFA, AMY suffers age influence)
Габис и сораб. 2005 (Gabis et al. 2005)	21A: 19M, 2F 14A + E: 10M, 4F 3AS: 3M 16PDD-NOS: 10M, 6F 2PDD-NOS + E: 1M, 1F	1-14 г (1-14 y)	EEG снимки на цел мозок направени во текот на циклуси на спиење/будење (EEG whole brain recordings performed during sleep/wake cycles)	Распространетост на епилепсија во аутизмот, женска зачестеност > машка зачестеност (Prevalence of epilepsy in autism, female incidence > male incidence)
МекАлонан и сораб. 2005 (McAlonan et al. 2005)	17A: 16M, 1F 17C: 16M, 1F	8-14 г, IQ>80 (8-14 y, IQ>80)	Цел мозок и CSF (Whole brain and CSF)	Inc CSF волумен, Dec во GM волумен (Inc CSF volume, Dec in GM volume)
Казанова и сораб. 2006 (Casanova et al. 2006)	6A: 4M, 2F 6C: 4M, 2F	постмортем ткиво (4-24 y, postmortem tissue)	M1, VI, фронтална врска на кортексот и S1 (M1, VI, frontal association cortex, and S1)	Колумните на клетките побројни, помали, помалку компактни (Cell columns more numerous, smaller, less compact)
Ројас и сораб. 2006 (Rojas et al. 2006)	24A: 24M 23C: 23M	7-47 г (7-47 y)	Цел мозок (Whole brain)	Inc во GM волумен (Inc in GM volume)

A = аутистички субјекти, AS = Аспергеров синдром, AMY = амигдала, C = контролни субјекти, CC = корпус калозум, CB = церебелум, CSF = цереброспинална течност, CW = ширина на миниколумните, Dec = намален, DLD = нарушување на развојното учење, DS = Даунов синдром, E = епилепсија, F = женски, FX = фракилан X синдром, GM = сива маса, HFA = високо функционирачки аутизам, HIP = хипокампус, Inc = зголемен, M = машки, MR = ментално ретардиран, PDD-NOS: первазивно развојно нарушување не специфицирано поинаку, SFG = горен фронтален гирус, WM = бела маса, Y = години на старост

\* Значителни резултати сметано аутистички споредени со контролни

Појавата на техники за невровизуелизација како што се снимањето со магнетна резонанца со висока резолуција (MP) кое дава поголема диференцијација на ткивото и снимањето на дифузијата на тензорот (ДТС) кое ја карактеризира организацијата на белата маса, ги осветлуваат овие места кои примарно го инволвираат лимбичкиот систем и малиот мозок. Постмортемските студии откриваат малформации на неокортексот вклучувајќи атипично ориентиран пирамидални клетки, регии на зголемена густина на невронот и кортексот и неправилни ламинарни мостри (23). Неокортексните миниколумни, основните функционални единици на мозокот кои ги организираат невроните во кортексниот простор, се помали, помалку компактни и побројни кај пациентите со аутизам споредени со контролните (22, 24). Варијацијата кај аутистичките симптоми може да го рефлектира степенот до кој се заболени делови од системот.

### ***Кортексни и супкортексни морфолошки абнормалности***

Квантитативното структурно истражување на снимањето со MP покажува дека вкупниот волумен на CSF значително е зголемен кај пациентите со аутизам кога се споредуваат со контролните (25). Значителните разлики во регионалниот мозочен волумен на префронталните и париетално-слепоочните надворешни слоеви исто така се разработени во оваа студија. Испитаниците со аутизам покажуваат 25% просечно намалување кај сивата маса, специфично во орбиталниот, долниот и средно фронталниот гирус, опашкастото јадро, вентралниот слепоочен

A = autistic subjects, AS = Asperger's syndrome, AMY = amygdala, C = control subjects, CC = corpus callosum, CB = cerebellum, CSF = cerebrospinal fluid, CW = minicolumnar width, Dec = decreased, DLD = developmental learning disorder, DS = Down's Syndrome, E = epilepsy, F = female, FX = fragile X syndrome, GM = gray matter, HFA = high functioning autism, HIP = hippocampus (hippocampus), Inc = increased, M = male, MR = mentally retarded, PDD-NOS: pervasive developmental disorder not otherwise specified, SFG = superior frontal gyrus, WM = white matter, Y = years of age

\* Significant results consider autistics compared to controls

The advent of neuroimaging techniques such as high-resolution magnetic resonance (MR) imaging yielding greater tissue differentiation and diffusion tensor imaging (DTI) characterizing white matter organization has illuminated these sites, which primarily involve the limbic system and cerebellum. Postmortem studies have revealed neocortical malformations including atypically oriented pyramidal cells, areas of increased neuronal and cortical density and irregular laminar patterns (23). Neocortical minicolumns, the basic functional units of the brain that organize neurons in cortical space, are smaller, less compact and more numerous in autistic patients compared with controls (22, 24). Variation in autistic symptoms may reflect the extent to which parts of the system are affected.

### ***Cortical and Sub-cortical Morphological Abnormalities***

Quantitative structural MRI research has shown that CSF total volume is significantly increased in autistic patients when compared to controls (25). Significant differences in regional brain volume of prefrontal and parieto-temporal cortices were also reported in this study. Autistic subjects showed a 25% average reduction in gray matter, specifically in the orbital, inferior and middle frontal gyri, caudate nucleus, ventral temporal lobe and medial parietal lobe of the right hemisphere and in orbital,

лобус и средниот париетален лобус на десната хемисфера и во орбиталниот, средниот и средно фронталниот гирус, средниот и горниот слепоочен гирус, опашкастото јадро и средниот париетален лобус во левата хемисфера. Насекаде, резултатите на сивата маса се контрадикторни. Регионалните волуметриски зголемувања се покажуваат во средните фронтални гири, левиот среден слепоочен или прецентрален гирус, десниот вретенаст гирус, десниот постцентрален гирус и билатералното опашкасто јадро кај аутистичките, наспроти контролните групи (26). Има постојано намалување на големината на корпус калозумот кај аутизмот, специфично кај постериорниот (задниот) дел (27).

Лимбичкиот систем е познат по својата улога кај емоцијата, меморијата и мотивацијата (28). Бауман и Кемпер открија дека нивните испитаници со аутизам покажуваат видливо зголемување на густината на пакувањето на клетката и намалување на големината на клетката во хипокампусот, субикулумот и амигдалата кога се споредуваат со контролните, а исто така во помал степен кај енториналниот кортекс, брадавичните тела и септалните јадра. (29). Исто така се претпоставува намалување на густината на аксоните и дендритите во аутистичкиот мозок (30). Мостри на мали, густо пакувани неврони со ограничени дендритски дрвсти структури личат на оние најдени кај рано развиените мозоци, па затоа се сугерира дека овие наоди се константни со ограничување во созревањето (31).

Методите на обојување на невроните покажуваат дека хипокампусот на лица со аутизам ја намалува големината на клетката во полето CA4 кога се споредуваат контролните исти по старост, со поедноставното дендрично разгранување на потполињата CA1 и CA4 (32). Во една проширена студија изведена врз 98 машки испитаници дијагностицирани во 4 критериумски групи, откриено е дека деца со високо и ниско функционирачки аутизам имаат грубо ~10% поголем хипокампус спореден со контролните (33). Интересно, во една студија на нементално ретардирани пациенти со аутизам, намалување на волуменот на хипокампусот е забележано кај адолесценти и возрасни со аутизам (34).

middle and medial frontal gyri, middle and superior temporal gyri, caudate nucleus and medial parietal lobe in the left hemisphere. Elsewhere, gray matter results are contradictory. Regional volumetric increases have been shown in medial frontal gyri, left middle temporal and pre-central gyri, right fusiform gyrus, right post-central gyrus, and bilateral caudate nucleus in autistic relative to control groups (26). There is a consistent reduction in corpus callosum size in autism, specifically in the posterior portion (27).

The limbic system is known for its role in emotion, memory and motivation (28). Bauman and Kemper found that their autistic subjects showed a pronounced increase in cell packing density and reduced cell size in the hippocampus, subiculum and amygdala when compared to controls, and also to a lesser extent in the entorhinal cortex, mammillary bodies and septal nuclei (29). A reduction in density of axons and dendrites in the autistic brain has also been proposed (30). Patterns of small, densely packed neurons with limited dendritic arbors resemble those found in early developed brains, and it has therefore been suggested that these findings are consistent with a curtailment in maturation (31).

Neuronal staining methods have shown that the hippocampus of autistic individuals has reduced cell size in the CA4 field when compared to age-matched controls, along with simplified dendritic branching in the CA1 and CA4 subfields (32). In an extensive study performed on 98 male subjects diagnosed into 4 criteria groups, it was found that children with both high and low functioning autism have a roughly ~10% larger hippocampus compared to controls (33). Interestingly, in a study of non-mentally retarded autistic subjects, a decrease in hippocampal volume has been reported in adolescents and adults with autism (34).

Доказот за бројот на клетките на неврнот и густината на пакување кај аутистичката амигдала е контрадикторен. Намалувањето на бројот на клетките на неврнот и намалување на густината на пакување на клетките во средните јадра на амигдалата се забележани (29). Меѓутоа, една понова студија не открива никакви разлики во бројот на неврнските клетки или густината на пакување во мозокот на пациентите со аутизам, но забележува целосно зголемување на амигдалата (35). Во студија изведена на 3-4-годишни деца, откриено е дека амигдалата е 14% поголема од левата церебрална хемисфера и 22% поголема во десната церебрална хемисфера на пациентите со аутизам споредени со контролните (36). Понатаму се покажа дека ова зголемување на обемот на амигдалата се однесува директно на аутизмот повеќе отколку на менталната ретардација (33). Слично на наодите кај хипокампусот, додека амигдалата е поголема кај малите деца со аутизам, се открива дека е слична кај возрасните кога се споредуваат со контролните (34, 37).

Абнормалностите кај таламусот исто така се набљудувани кај аутистичкиот мозок. Во една студија претставена во 1999, откриено е дека венралното странично таламично јадро кај два аутистички мозоци ја зголемува густината на пакувањето на клетките и ја намалува големината на клетките споредено со контролните (38). Во една студија за снимање со МНР на 12 (лица со високо функционален аутизам) споредени со контролните субјекти, волуменот на таламусот беше значително намален кај лицата со аутизам споредено со нормалните контролни субјекти, што се однесува на вкупниот волумен на мозокот (39).

### ***Морфолошки абнормалности на мозочното стебло***

На бруто анатомско ниво, во една од најопширните невропатолошки студии за аутизмот, најдено е дека понсот кај пациентите со аутизам е помал отколку кај контролните субјекти, а тоа е исто така случај со медулата и средносагиталните регии на средниот мозок (40). Дополнително, понсот се развива побргу кај пациентите со аутизам споредени со контролните. Оваа зголемена стапка на растење не е набљудувана во другите регии на мозочното стебло.

Evidence regarding neuronal cell size and packing density in the autistic amygdala is contradictory. Reduction in neuronal cell size and increased cell packing density in medial nuclei of the amygdala was reported (29). However, a more recent study found no difference in neuronal cell number or packing density in the brains of autistic patients, but noted an overall enlargement of the amygdala (35). In a study performed on 3-4 year old children, it was discovered that the amygdala was 14% larger in the left cerebral hemisphere and 22% larger in the right cerebral hemisphere of autistic subjects compared to controls (36). Further it has been indicated that this increase in amygdala size is related directly to autism rather than mental retardation (33). Similarly to hippocampal findings, while the amygdala is larger in young children with autism, it has been found to be smaller in adults when compared to controls (34, 37).

Thalamic abnormalities have also been observed in the autistic brain. In a study performed in 1999, it was found that the ventral lateral thalamic nucleus in two autistic brains had increased cell packing density and decreased cell size when compared to controls (38). In an MRI study of 12 HFAs compared to control subjects, thalamic volume was significantly reduced in individuals with autism compared to normal controls, accounting for total brain volume (39).

### ***Brainstem Morphological Abnormalities***

On a gross anatomical level, in one of the most extensive neuropathological studies on autism, it was found that the pons of autistics is smaller than in control subjects and that this is also the case with the medulla and midbrain midsagittal areas (40). Additionally, the pons developed more rapidly in autistic subjects compared with controls. This increased growth rate was not observed in other brainstem regions.



Долното маслиново јадро постојано е морфолошки најабнормалната структура во мозочното стебло кај пациентите со аутизам. Интересно, аберацијата на големината се чини дека зависи од возраста. Кај деца помали од 12 години, неврните кај долната олива се зголемени и обилни кога се споредени со контролните на иста возраст, но кај возрасни постари од 21 година овие исти неврони се јавуваат мали и бледи но се присутни во споредливи бројки (41). Овие промени во однос на возраста кај долните маслиноидни неврони се најзабележливи кај маслиноидната регија која се протега на Пуркиниевите клетки во задностраничниот дел на страничните церебеларни лобуси (42). Се покажа дека невроните на маслиновото јадро се ектопични и имаат тенденција да се групираат периферно (31). Покрај тоа, намален број на неврони во фацијалното јадро и горната олива се забележани кај еден пациент со аутизам со коморбиден Мебиусов синдром како и скратување на мозочното стебло меѓу трапезоидното тело и долната олива (43).

### ***Церебеларни морфолошки абнормалности***

Церебелумот е најпостојано место на абнормалности на невроните кај аутизмот. Изразен преку волуменот на прекршеницата, церебелумот е значително поголем кај пациентите со аутизам споредени со контролните, дури кога се исправа целиот волумен на мозокот (44). Забележани се намалена густина на Пуркиниевите клетки и намален број на Пуркиниевите клетки во церебеларните хемисфери (45), посебно во задностраничниот и кортексот на неocereбелумот и кортексот на оригиналниот церебелум (46). При споредба на големината на Пуркиниевите клетки, откриено е дека средната големина е 24% помала кај пациентите со аутизам споредени со контролните според истата возраст и пол (47). Региите на вермис покажуваат хиперплазија и хипоплазија, иако вторава е позастапена (48).

Во една студија во која се споредуваат случаи на аутизам поврзани со фрагилниот X синдром и оние без оваа дијагноза, беше најдено дека намалувањето во малите резени во вермисот VI и VII (задногорен вермис) се специфични за

The inferior olivary nucleus is consistently the most morphologically abnormal structure in the brainstem of autistic patients. Interestingly, this size aberration appears to be age dependent. In children less than 12 years of age, neurons in the inferior olive are enlarged and abundant when compared to age-matched controls, but in adults older than 21 these same neurons appear small and pale but present in comparable numbers (41). These age-related changes in inferior olivary neurons are most evident in the olivary region that projects to Purkinje cells in the postero-lateral part of the lateral cerebellar lobes (42). It has also been shown that neurons in the olivary nucleus are ectopic and tend to cluster peripherally (31). In addition, decreased numbers of neurons in the facial nucleus and superior olive have been observed in an autistic patient with comorbid Moebius syndrome as well as a shortening of the brainstem between the trapezoid body and the inferior olive (43).

### ***Cerebellar Morphological Abnormalities***

The most consistent site of neural abnormality in autism is the cerebellum. In terms of sheer volume, the cerebellum is significantly larger in autistic subjects compared with controls, even when correcting for total brain volume (44). Reduced Purkinje cell density and decreased number of Purkinje cells in the cerebellar hemispheres has been reported (45), particularly in the posterolateral and neocerebellar cortex and archicerebellar cortex (46). In a comparison of Purkinje cell size, it was found that the mean size was 24% smaller in autistics compared to age and sex-matched controls (47). Cerebellar vermal regions show both hyperplasia and hypoplasia, though the latter is more prevalent (48). In a study comparing cases of autism associated with fragile X syndrome to those without this diagnosis, it was found that reductions in vermian lobules VI and VII (posterosuperior vermis) are specific to idiopathic autism and incre-

идиопатски аутизам, а намалената големина на малите резени VI и VII се поврзува со аутизмот кај фрагилниот X синдром (49). Пациентите со аутизам без фрагилниот X синдром исто така покажуваат зголемување на варијабилноста на големината на малите резени и проширување на просторот меѓу листовите. Овие наоди забележуваат регионална селективност на намалување на големината на малите резени кај идиопатскиот аутизам.

Абнормалностите се забележани кај врвните, сферни и емболиформни јадра на покривот на церебелумот кој се чини се менува со возраста. Возрасните мозоци (постари од 18) покажуваат бледи неврони што се значително намалени по број; додека за споредба, невроните кај дете (помало од 12) во овие јадрени групи, во прилог кон оние на назабеното јадро, се зголемени и многубројни (18).

### *Дискусија*

Етиологијата на аутизмот останува енигма, но истражувањето сугерира мултифакторна етиологија (50, 51). Гледиште што преовладува е дека аутизмот е предизвикан од патофизиолошки процес кој вклучува интеракција на рана повреда од средината и генетска предиспозиција. Микроскопските абнормалности во мозокот на пациентите со аутизам сугерираат пренатален почеток на нарушувањето. За време на феталниот развој, долните маслиновидни искачувачки влакна формираат врски на синапсата со дендритите на Пуркиниевите клетки на церебелумот во транзитната зона позната како ламина дисеканс на ~28 гестациски недели (52). Бидејќи оваа зона исчезнува по 30-тата гестациска недела, би можело губитокот на Пуркиниевите клетки забележан кај пациентите со аутизам да е предизвикан од настан што се случил пред овој временски период. Меѓутоа, промените, во однос на возраста, кај големината на невроните во јадрата на церебелумот и долната олива во текот на аутистичкиот животен век даваат доказ за активен патолошки процес што продолжува постнатално.

ased size of lobules VI and VII is associated with autism in fragile X syndrome (49). Autistic patients without fragile X syndrome also showed increased variability in lobule size and a widening of the space between folia. These findings evidence a regional selectivity of vermal size reduction in idiopathic autism.

Abnormalities have also been observed in the fastigial, globose and emboliform nuclei in the roof of the cerebellum which appear to alter with age. Adult brains (older than 18) show small pale neurons that are significantly decreased in number; while in contrast, child (younger than 12) neurons in these nuclear groups, in addition to those of the dentate nucleus, are enlarged and copious in number (18).

### *Discussion*

The etiology of autism remains an enigma, but research suggests a multifactorial etiology (50, 51). The prevailing view is that autism is caused by a pathophysiological process involving the interaction of an early environmental insult and a genetic predisposition. Microscopic abnormalities in the brain of autistic patients suggest a prenatal onset of the disorder. During fetal development, inferior olivary climbing fibers form synaptic connections with cerebellar Purkinje cell dendrites in a transitory zone known as the lamina dissecans at ~28 weeks gestation (52). Because this zone disappears after 30 weeks of gestation, it could be that the Purkinje cell loss seen in autistic subjects is caused by an event that occurs before this time period. However, age-related changes in neuronal size in the cerebellar nuclei and the inferior olive during the autistic lifespan provide evidence for an active pathological process that continues postnatally.

### **Структура и функција: морфолошки аномалии кај аутизмот и нивното бихевиорално значење**

Неможноста да се комуницира, да се интерпретираат емоциите и намерите на другите и да се прави разлика меѓу нечие знаење и верувањата на другите, се одлични знаци на аутизмот. Значителните разлики во волуменот на региите на мозокот во префронталните и задните-слепоочни кортекси (надворешни слоеви) кај пациентите со аутизам можат да се причина за овие социјални и лингвистички дефицити (25). Неколку студии за функционално снимање детектираат абнормалности во активацијата на структурите на предниот и задниот лобус кај пациентите со аутизам во текот на теоријата на задачи за умот (53).

Волуменот на хипокампусот се поврзува со функцијата на просторната меморија (54). Затоа, поголемиот обем на хипокампусот кај сите возрасти на пациенти со аутизам сугерира дека тие треба да имаат зголемена функција на просторната и епизодната меморија споредена со контролните. Оваа хипотеза е поддржана од една студија во која лицата со аутизам покажуваат супериорна способност во брзина и точност да запамтат и репродуцираат карти споредени со контролните субјекти (55).

Амигдалата е посочена во обработката на лицето (56) и емоционалниот одговор на стимулите (57). Се сугерира дека амигдалата би можела да биде примарната структура одговорна за социјалните нарушувања кај аутизмот (58). Амигдалата се поврзува со детекцијата на опасност и продукцијата на страв и неспокојство (59), кое би можело да објасни зошто лицата со аутизам обично покажуваат симптоми на неспокојство (60).

Недостатокот на внимание-ориентација е една од примарните карактеристики на аутизмот и често се манифестира во стереотипното однесување кое го покажуваат пациентите со ова нарушување. Церебелумот е инволвиран во модулатијата на вниманието (61) и придонесува за моторните, менталните и јазичните вештини преку неговите проекции на префронталната и фронталната моторна регија (62).

### **Structure and function: morphologic anomalies in autism and their behavioral significance**

An inability to communicate, interpret others' emotions and intentions and distinguish between ones own knowledge and others' beliefs are distinctive hallmarks of autism. Significant differences in regional brain volume in the prefrontal and parieto-temporal cortices of autistics could account for these social and linguistic deficits (25). Several functional imaging studies have detected abnormalities in the activation of frontal and temporal lobe structures in autistic patients during theory of mind tasks (53).

The volume of the hippocampus is correlated with spatial memory function (54). Therefore, the larger hippocampal size in all ages of autistic subjects suggests that they should have an enhanced spatial or episodic memory function compared to controls. This hypothesis is supported by a study in which autistic individuals showed superior ability in speed and accuracy to memorize and reproduce maps compared to control subjects (55).

The amygdala has been implicated in face processing (56) and emotional response to stimuli (57). It has been suggested that the amygdala could be the primary structure responsible for social impairments in autism (58). The amygdala is associated with detection of danger and production of fear and anxiety (59), which could explain why autistics commonly show symptoms of anxiety (60).

A deficiency in attention-orientation is one of the primary characteristics of autism, and is often manifested in the stereotypic behavior displayed by patients with this disorder. The cerebellum is involved in the modulation of attention (61) and contributes to motor, mental and language skills via its prefrontal and frontal motor area projections (62).

Затоа, девијациите во нормалниот опсег на церебелумот се сметаат за причина на недостатоците во сензорните и моторните функции кај лицата со аутизам (63).

### **Идна дискусија**

Бидејќи сфаќањето за патофизиологијата на аутизмот останува ограничено, не постои актуелно лечење на аутизмот. Додека застапеноста се чини дека значително расте, тешко е да се одреди дали тоа всушност ја одразува зголемената зачестеност во состојбата или повеќе во разликите на дијагностичката методологија. Високата коморбидност на аутизмот со други невролошки нарушувања како што се менталната ретардација, епилепсијата, Дауновиот синдром и фрагилниот X синдром го отежнуваат проучувањето на прогресијата на нарушувањето. Невропатолошките студии покажуваат промени во морфометријата и организацијата на миниколумните и другите кругови на невроните. Еволуцијата на методологиите за снимање открива изменети мостри на поврзување во и меѓу региите на кортексот и субкортексот. Овие наоди имаат импликации врз сфаќањето за аутизмот во смисла на менување на хиерархиската обработка на информации. Лонгитудиналните студии кај голема популација на пациенти ќе има поголема статистичка моќ и ќе обезбеди анализа на кохорти со специфични ендотипови или субдијагностички карактеристики. Целта на идните невропатолошки студии е дека промените кај невропсихолошките мостри на поврзување можат да се однесуваат и на клучните карактеристики на аутизмот во изолација и во контекст на коморбидните состојби.

Се чини дека ќе нема еден патолошки наод кој ќе се докаже како универзален меѓу пациентите со клиничка дијагноза за аутизам. Генетските студии покажуваат дека аутизмот е мултифакторна или комплексна карактеристика. Инволвирањето на многу гени и влијанија од средината сугерираат дека невропатолошките промени треба да се интерпретираат во контекст на спектар од наоди. Во врска со тоа, ако патологијата на аутизмот се препише само на една димензија на анализата (т.е. невропатологијата) може да се покаже како недоволна.

Therefore, deviations in the normal cerebellar circuit could account for the deficiencies in sensory and motor function seen in autistic individuals (63).

### **Future Direction**

As understanding of the pathophysiology of autism remains limited, there is no current cure for autism. While prevalence appears to be increasing significantly, it is difficult to determine whether this actually reflects an increased frequency in the condition or rather differences in diagnostic methodology. The high comorbidity of autism with other neurological disorders such as mental retardation, epilepsy, Down syndrome and fragile X syndrome makes it difficult to study the progression of this disorder. Neuropathological studies have shown changes in the morphometry and organization of minicolumns and other neuronal circuits. The evolution of imaging methodologies is revealing altered patterns of connectivity within and between cortical and subcortical areas. These findings have implications for understanding autism as resulting from an alteration within the hierarchical organization of the cortex. Longitudinal studies of large patient populations will have greater statistical power and provide for analysis of cohorts with specific endophenotypes or subdiagnostic features. One aim of future neuropathological studies is that changes in neurophysiological patterns of connectivity can be related both to core features of autism in isolation and in the context of co-morbid conditions.

It seems possible that there won't be a single pathological finding that will prove universal among patients with a clinical diagnosis of autism. Genetic studies indicate that autism is a multifactorial or complex trait. The involvement of multiple genes and environmental influences suggest that neuropathological changes have to be interpreted in the context of a spectrum of findings. In this regard ascribing the pathophysiology of autism to a single dimension of analysis (i.e., neuropathology) may prove unrewarding.

Втората цел на идните невропатолошки студии е да се направи корелација на наводните наоди со оние кои произлегуваат од алтернативните методи ( на пр. генетски и биохемиски студии) користејќи исти примероци или пациентска популација. Интегративниот метод е најприкладен за да се обезбеди сингеризам и идни увиди во оваа деструктивна, невропсихијатриска состојба.

A second aim of future neuropathological studies is to correlate putative findings with those stemming from alternative approaches (e.g., genetic and biochemical studies) using the same samples or patient populations. An integrative approach is best suited to provide for synergism and further insights into this devastating neuropsychiatric condition.

### **Lit erat ura / References**

1. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 89-126.
2. Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-250.
3. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), Fourth Edition, Text Revised (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2000.
4. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Discord* 2003; 33:365-382.
5. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav.* 2005; 7:652-656.
6. Yeargin-Allsop M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 2003; 289: 48-55.
7. Tidmarsh L, Volkmar FR. Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 2003; 48:517-525.
8. Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, Cicchetti DV, Rourke BP. Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36:1127-1140.
9. Ozonoff S, South M, Miller JN. DSM-IV defined Asperger syndrome: cognitive, behavioral, and early history differentiation from high-functioning autism. *Autism* 2000; 4: 29-46.
10. Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2003; 33:3-13.
11. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder. *Neurology* 2001; 57: 245-254.
12. Carper RA, Moses P, Tigue ZD et al. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 2002; 16: 1038-1051.
13. Koul, O. Myelin and autism, in Bauman ML and Kemper TL Eds., *The Neurobiology of Autism*, 2<sup>nd</sup> ed., Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2005, 150-163.
14. Bauman ML and Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism, in Bauman ML and Kemper TL, Eds., *The Neurobiology of Autism*, Baltimore: MD: Johns Hopkins University Press, 1994, 199-145.
15. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, et al: Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol* 2004; 55: 530-540.
16. Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Cogn Brain Res* 2003; 17: 651-664.
17. Casanova MF, Van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112:287-303.
18. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58: 428-432.
19. Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905.

20. Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Cogn Brain Res* 2003; 17: 651-664.
21. Casanova MF, Van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112:287-303.
22. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58: 428-432.
23. Bailey A, Luthert P, Dean A, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905.
24. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Neuronal density and architecture (gray level index) in the brains of autistic patients. *J Child Neurol* 2002; 17: 515-521.
25. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DGM, Chua SE. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005; 128(2): 268-276.
26. Rojas DC, Peterson E, Winterrowd E, Reite ML, Rogers SJ, Tregellas JR. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry* 2006; 6:56.
27. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997;154(8):1051-1056.
28. Papez JW. A proposed mechanism for emotion. *Arch Gen Psychiatry* 1937; 19: 22-27.
29. Bauman ML, Kemper TL. Limbic and cerebellar abnormalities are also present in an autistic child of normal intelligence. *Neurology* 1990; 40: 359.
30. Guerin P, Lyon G, Barthelemy C, Sostak E, Chevrollier V, Garreau B, et al. Neuropathological study of a case of autistic syndrome with severe mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 203-211.
31. Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993; 11: 175-187.
32. Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 117-119.
33. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci* 2004; 24(28):\_6392-6401.
34. Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999; 53: 2145-2150.
35. Schumann CM and Amaral D. No difference in the number of neurons in the amygdala in postmortem cases of autism: a stereologic study, IMFAR, Boston, MA, May 6, 2005.
36. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2002; 59: 184-192.
37. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001; 124: 2059-2073.
38. Schultz JE, Madan N, Bauman ML, et al. Histoanatomic observations in the dentatothalamic pathway in the brains of two autistic males. *Neurology* 1999; 52 (Suppl): 47.
39. Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz R. Reduced Thalamic Volume in High-Functioning Individuals with Autism. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 121-129.
40. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, Kuroda Y. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25(1): 1-18.
41. Anderson JM, Bauman ML, Kemper TL, et al. On the connection of the inferior olive with the cerebellum in early infantile autism. *Neurology* 1993; 43 (Suppl): 250.
42. Kemper TL and Baumann ML. Neuropathology of infantile autism. *Mol Psychiatry* 2002; S12-S13.

43. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996; 370(2): 247-261.
44. Hardan AY, Minshew NJ, Harenski K, Keshavan MS. Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(6): 666-672.
45. Bauman ML, Kemper TL. Observations on the Purkinje cells in the cerebellar vermis in autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 67: 73-87.
46. Arin DM, Bauman ML, Kemper TL. The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism. *Neurology* 1991; 41(Suppl): 307.
47. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto GM, Earle J, Kist DA, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 171-175.
48. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:123 - 130.
49. Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, Bukelis I, Stump MH, Jann AE, Lanham DC. Specificity of cerebellar vermal abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol* 2003; 18(7):463-70.
50. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Bailey A, Rutter M. A case-control family history of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35(5):877-900.
51. Stevens MC, Fein DA, Dunn M, Allen D, Waterhouse H, Feinstein C, Rapin I. Subgroups of children with autism by cluster analysis: a longitudinal examination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(3): 346-352.
52. Rakic P. Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex: a Golgi and electron microscopic study macacus rhesus. *J Comp Neurol* 1971; 141: 283-312.
53. Penn H. Neurobiological correlates of autism: a review of recent research. *Child Neuropsychol* 2006; 12: 57-79.
54. Maguire EA, Spiers HJ, Good CD, Hartley T, Frackowiak RS, Burgess N. Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus* 2003; 13(2):250-259.
55. Caron MJ, Mottron L, Rainville C, Chouinard S. Do high functioning persons with autism present superior spatial abilities? *Neuropsychologia* 2004; 42(4): 467-481.
56. Grelotti DJ, Gauthier I, Schultz RT. Social interest and the development of cortical face specialization: what autism teaches us about face processing. *Dev Psychobiol* 2002; 40(3): 213-225.
57. Glasher J, Adolphs R. Processing of the arousal and subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci* 2003; 23(32):10274-10282.
58. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(3): 355-364.
59. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995; 15(9): 5879-5891.
60. Muris P, Steerneman P, Merckelbach H, Holdrinet I, Meesters C. Comorbid anxiety symptoms in children with pervasive developmental disorders. *J Anxiety Disord* 1998; 12(4): 387-393.
61. Rees G, Frackowiak R, Frith C. Two modulatory effects of attention that mediate object categorization in human cortex. *Science* 1997; 275(5301): 835-838.
62. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Cerebro-cerebellar learning loops in apes and humans. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8(5): 425-436.
63. Sturm H, Fernell E, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with normal intellectual levels: associated impairments and subgroups. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(7): 444-447.

