

30/8 2006

# Genetik och autismspektrumet

MaiBritt Giacobini

<b>1. Inledning.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Genetik – en översikt .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Genetik eller miljö vid autism?.....</b>	<b>4</b>
Ansamlas autism i familjer? .....	4
Autism hos tvillingar .....	5
Är miljöfaktorer av betydelse för utveckling av autism?.....	5
<b>4. Kända kromosomavvikelser/syndrom associerade med autism .....</b>	<b>6</b>
15q11-q13 duplikation syndrom.....	6
Fragilt X Syndrom.....	6
Tuberös Skleros.....	7
Downs syndrom .....	7
Retts syndrom .....	7
<b>5. Hur letar vi efter gener associerade till autismspektrumtillstånd? .....</b>	<b>7</b>
Whole genome wide scans .....	8
Kandidatgensstudier .....	8
<b>6. Genetisk rådgivning.....</b>	<b>9</b>
<b>7. Sammanfattning och framtida perspektiv .....</b>	<b>9</b>
<b>8. Referenser .....</b>	<b>10</b>

## 1. INLEDNING

Autism är inte en enskild sjukdom med en enskild orsak. Man talar om autistiskt syndrom för att markera att den kliniska bilden har gemensamma nämnare, däremot kan uppkomst-orsakerna skilja sig markant. Autism är en utvecklingsstörning av det centrala nervsystemet där uppkomstorsaken i de allra flesta fall är okänd men man har genom det senaste decenniets forskning kunnat se att genetik spelar en betydande roll. Autismspektrumtillstånd innefattar en grupp besläktade men kliniskt heterogena beteendestörningar, med stor variation i symtombild och svårighetsgrad. Gemensamt för dessa är en nedsatt förmåga till ömsesidig social interaktion och kommunikation samt begränsade och repetitiva beteendemönster (American Psychiatric Association, 1994).

Autismspektrumtillstånd ansågs länge vara extremt ovanliga (Lotter 1966, Sponheim och Skejldal 1998). Nya sammanställningar visar att prevalensen av autismspektrumtillstånd (inklusive autistiskt syndrom, Aspergers syndrom, atypisk autism/PDD-NOS) beräknas idag så högt som 22 per 10,000 för autism och 59 per 10,000 för alla barn med PDD 6 år och yngre (Chakrabarti och Fombonne 2005) och är 2-3 gånger vanligare hos pojkar jämfört med flickor. Man kan med dagens tillgängliga läkemedel uppnå en minskning av vissa symtom såsom aggressivt beteende, ångest samt tvångsmässigt beteende som kan finnas hos en del individer med autism men man har hittills ej lyckats påverka kommunikation samt svårigheter i det sociala samspelet (Campbell et al 1996) och det finns idag därmed ingen tillgänglig farmakologisk intervention som mildrar alla aspekter av autism. För att bättre diagnostisera och välja bästa behandling krävs att tydligt identifiera och klargöra de uppkomstmekanismer som ligger till grund för detta tillstånd.

I sitt pionjärarbete där Kanner beskrev infantil autism noterade han att i de flesta fall var barnets uppförande abnormt redan mycket tidigt. Med anledning av detta föreslog han en medfödd, troligen genetisk defekt (Kanner 1943). Ett år senare publicerade Hans Asperger ett arbete om en liknande grupp med barn men med en högre funktionsnivå. Detta arbete nådde dock engelsk talande läsare först när Lorna Wing uppmärksammade hans arbete nästan 40 år senare (Wing 1981). I sitt arbete noterade Asperger att flera av fäderna var lika sina barn i deras områden av funktionsnedsättning. Under flera decennier efter dessa ursprungliga beskrivningar på 40-talet ansågs autism (eller barndomspsykos/schizofreni som det då kallades) vara framför allt en störning av psykogen natur. Förklaringsmodellerna var primärt psykodynamiska. Dåligt föräldraskap sågs som en avgörande faktor och begreppet "kylskåpsmödrar" växte fram. Psykologen Bruno Bettelheim förde fram detta begrepp på 50-talet som grundar sig i teorin att brist på föräldrars kärlek och acceptans var orsaken till autism (Bettelheim 1967, Kanner 1949). Under decennierna som följde ersattes denna syn med teorier om en distinkt utvecklingsneurologisk störning som grund till autism. Det finns idag övertygande data som indikerar en stark inblandning av genetiska faktorer vid utveckling av autism. Avsaknad av övertygande bevis för bl a miljöfaktorer som primär anledning till utveckling av autism har lett till ett ökat antal genetiska studier för att

bedöma grunden till denna komplexa störning. De bakomliggande genetiska mekanismerna tros vara komplexa då man ej har kunnat se typiska nedärvningsmönster för sjukdomar till följd av monogena defekter. Vidare talar resultat från flera familje- och tvillingstudier emot möjligheten att en enda gendefekt ligger till grund för utveckling av autism då upprepningsrisken är betydligt lägre än förväntad för nedärkning av en enda gendefekt (Pickles et al 1995). Många studier talar därmed för att multipla gener i interaktion med varandra förmodligen styr den genetiska komplexiteten som ligger till grund för autismspektrumstörningar (Risch et al 1999). Den starka genetiska effekten som har påvisats genom ffa tvillingstudier har lett forskargrupper till att gå vidare med s k kopplings- och associationsstudier för att identifiera riskgener. Flera intressanta fynd baseras på kandidatgenstudier men hittills har dessa varit svåra att upprepa (Cook et al 1997; Wassink et al 2001; Wassink et al 2002; Robinson et al 2001; Jamain et al 2002). Flera "genome wide" kopplingsstudier med analyser av kromosomregioner har föreslagit att områden på flera olika kromosomer som kan innehålla en eller fler gener av betydelse för uppkomst av autism och autismspektrumstörningar, men de faktiska generna har ej ännu identifierats (se review Muhle and Rapin 2004).

## **2. GENETIK – EN ÖVERSIKT**

Vår kropp är uppbyggd av miljarder celler. Inuti varje cell finns en cellkärna och inne i den våra kromosomer som är bärare av våra gener. Normalt finner man 46 kromosomer i varje cell hos människan. Den ena kromosomen i varje par har vi ärvt från vår mamma och den andra från pappa. De första 22 kromosomparen kallas autosomer och är precis lika hos män och kvinnor, medan det sista paret – könskromosomerna – skiljer sig åt mellan könen. Kvinnor har normalt två X-kromosomer, XX, medan män har en X- och en Y-kromosom, XY.

När cellen befinner sig i vila (interfas) går kromosomerna inte att urskilja, men när cellen delar sig drar varje kromosom ihop sig vilket medför att vi kan studera dem i mikroskop.

Varje kromosom innehåller ett stort antal gener, mellan 244 och 1985, beroende på kromosomens storlek, och man har uppskattat att en cell totalt innehåller över 23,500 gener. Eftersom vi har två kromosomer i varje par så har vi en dubbel uppsättning av alla gener, en som vi ärvt från mamma och en från pappa.

Kromosomerna består av deoxyribonukeinsyra (DNA) – den molekyl som bär våra anlag/gener. DNA-molekylen är mycket lång och mycket tunn, en enda cellkärna innehåller nästan två meter DNA. För att den ska få plats i cellkärnan är den mycket sinnrikt ihop-packad med hjälp av stödproteiner (histoner) till en kromosom. DNA-molekylen består av fyra byggstenar vars ordning utgör DNA-sekvensen. DNA-sekvensen hos en individ är mycket stabil och går i arv från förälder till barn. När cellen delar sig överförs samma

sekvens till bägge nya celler. Vår DNA-sekvens kan läsas av cellen (translation) och styr utvecklingen från befruktat ägg till människa och alla våra livsprocesser.

Förändringar i arvsmassan kan inträffa i enskilda gener men också omfatta delar av eller en hel kromosom. Om en kromosom eller delar av en kromosom saknas eller finns i extra kopior, innebär detta att vi saknar respektive har extra upplagor av dessa gener. Vid sådana "kromosomförändringar" påverkas många gener och medför nästan alltid en påverkan på individen i form av utvecklingsförsening, avvikelser i utseendet och/eller missbildningar. Om DNA-sekvensen förändras i en enskild gen får detta olika konsekvenser beroende på förändringens typ. Vissa sådana förändringar utgör normalvarianter (polymorfier) medan andra förändringar, mutationer, kan förändra genens funktion och leda till sjukdom.

### **Genetiska avvikelser klassificeras i olika större grupper:**

1. Kromosomavvikelser – där antingen hela kromosomer eller större delar av kromosomer saknas eller är förändrade.
2. Monogena sjukdomar – avvikelser där enstaka gener är förändrade. Dessa ärvs enligt Mendels lagar.
3. Komplexa eller multifaktoriella sjukdomar – beror på en kombination av (flera olika) ärftliga faktorer samt faktorer i vår omgivning eller livsstil.
4. Mitokondriella sjukdomar – en liten grupp som beror på förändringar i de små mitokondriella kromosomerna som är belägna utanför cellkärnan.

Dessa ovanstående grupper av sjukdomar kan i vissa fall diagnostiseras med olika metoder. Kromosomavvikelser upptäcks med kromosomanalys eller s k FISH- analys. Förändringar i enskilda gener kan upptäckas med mutationsanalys där genens DNA-sekvens fastställs.

Mycket talar för att i de flesta fall så är det fel i flera samverkande gener som ger upphov till autismspektrumtillstånd.

## **3. GENETIK ELLER MILJÖ VID AUTISM?**

### **Ansamlas autism i familjer?**

Familjestudier visar att i familjer med en individ med ett autismspektrumtillstånd så är upprepningsrisken mellan 2 % och 8 %. Detta är många gånger högre än populationsrisken och indikerar att autism kan ansamlas i vissa familjer (Chakrabarti och Fombonne 2001, Chudley et al 1998, Gillberg och Coleman 2000). Flera studier har också visat problem inom kommunikation, sociala egenskaper och stereotypa beteenden hos nära släktingar till individer med autism. I en brittisk studie visar Bolton et al att 20 % av första gradens släktingar till individer med autism också har en autismspektrumstörning eller uppvisar mildare sociala och kognitiva problem (Bolton et al. 1994). Ensamma ger dessa fynd ingen

förklaring för uppkomst av autism. Starkare bevis för genetiska orsaker som grund till autism kommer från tvilling studier.

### **Autism hos tvillingar**

Identiska tvillingar (eller monozygota tvillingar) kommer från samma befruktade ägg och är därmed genetiskt identiska. Icke identiska tvillingar (eller dizygota tvillingar) utvecklas från två olika befruktade ägg och är därmed, i genetiska termer, lika lika som syskon och delar hälften av generna. I tvillingstudier jämför forskare monozygota och dizygota tvillingar där minst en har en funktionsnedsättning, t ex ett autismspektrumtillstånd, och kan därmed påvisa hur stor andel beror på ärftliga faktorer. Den första tvillingstudien om autism publicerades av Rimland 1964. I sin studie rapporterade Rimland 11 monozygota tvillingpar konkordanta för autism. Han noterade också att graden av autism inte var alltid lika allvarlig inom samma tvillingpar och väckte därmed frågan om modifierande faktorer. Senare tvillingstudier visar att konkordansen hos monozygotiska tvillingar är mycket högre än hos dizygotiska tvillingar (Folstein och Rutter 1977). Dessa fynd har verifierats i flera studier (Steffenburg et al 1989, Bailey et al 1995) och man är idag överens att den ärftliga komponenten, heritabiliteten, är så hög som 90 %. Även om detta är extremt högt så är det inte 100 %, dvs någonting utöver gener har också betydelse. Det är tydligt att orsaken till autism är multifaktoriell. Forskare är överens att i de flesta fall mer än en gen inblandad och kanske så många som 10-15.

### **Är miljöfaktorer av betydelse för utveckling av autism?**

Om genetiska faktorer var helt och hållet avgörande för uppkomst av autism skulle heritabiliteten vara 100 % och inte 90 % som upprepade tvilling studier har visat. Detta innebär att miljöfaktorer inte helt och hållet kan förkastas i deras betydelse för uppkomst av autism. Rapporter från Storbritannien om möjliga associationer mellan mässling vaccin och autism (Wakefield 1999) har orsakat stor oro bland föräldrar och har lett till att vaccinationer har minskat trots flera rapporter som starkt talar emot denna koppling (Fombonne och Chakrabarti 2001, Kastner och Gellin 2000, Taylor et al 1999). Flera andra miljöfaktorer som påverkar uppkomsten av autism, t ex pre- eller perinatale virusinfektioner som Rubella, hemofilus influensa och CMV, har beskrivits. Likaså har kvicksilver i konserveringsmedel i vaccinationer föreslagits (Verstraeten et al 2003).

Intrauterin exponering av läkemedel (t ex Valproat mot epilepsi) samt perinatale komplikationer är två andra miljöfaktorer som man visat har kopplingar till autism, men ingen enskild faktor har kunnat bekräftas i kontrollerade studier (Wing och Potter 2002). Det är oklart om de som utvecklar autism efter en sådan exponering redan är genetiskt predisponerade.

## **4. KÄNDA KROMOSOMAVVIKELSER/SYNDROM ASSOCIERADE MED AUTISM**

Uppskattningsvis har ca 10 % av individer med autismspektrumtillstånd en påvisbar kromosomavvikelse (Gillberg och Wahlström 1984, Ritvo et al 1990, Fombonne et al 1997, Konstantareas och Homatidis 1999, Wassink et al 2001b) se listning nedan. Dessa innefattar till synes balanserade och obalanserade translokationer, inversioner, ring kromosomer, mikrodeletioner, mikroduplikationer och markör kromosomer. Utöver dessa finns det exempel av monogena sjukdomar där autism kan finnas som symtom. Några exempel på kända kromosomavvikelser/syndrom associerade med autism diskuteras nedan.

**Syndrom där en subgrupp av patienter som möter kriterier för autism har beskrivits:**

Angelman syndrom

CATCH 22

Charge association

15q11-q13 duplikation syndrom

Cornelia de Lange syndrom

Down syndrom

Dystrofia Myotonika

Fragil X syndrom

Neurofibromatosis 1

Noonan syndrom

Retts syndrom

Rubenstein –Taybi syndrom

Smith-Magenis syndrom

Sotos syndrom

Tuberös skleros

Turner syndrom

Williams syndrom

### **15q11-q13 duplikation syndrom**

Ca 3 % av individer med autism har en liten s k kromosomal duplikation i samma region som Prader-Willis syndrom/Angelmans syndrom av kromosom 15q11-q13 som de ärvt från sin mamma.

### **Fragilt X Syndrom**

Fragilt X syndrom är den vanligaste orsaken till mental retardation med en incidens på 1:4000. Syndromet uppstår till följd av en s k trinukleotid- expansion (CGG) inom arvsanlaget FMR1, beläget på X- kromosomen. Individer med fragilt X syndrom kan ha karakteristiska ansiktsdrag t ex långt smalt ansikte, stora öron, en bred näsrot och en

prominent haka. En mycket liten andel av alla barn med autism har Fragilt X syndrom men ca hälften av alla barn med Fragilt X syndrom har autistiska beteenden inklusive undvikande av ögonkontakt, språkförsvning, repetitiva beteenden, sömnstörningar och/eller självskadebeteende. Ca 33 % av 2-4 åringar med Fragilt X syndrom har autism (Rogers et al 2001). Även individer med sk premutationer och mosaiker för FMR1-mutationer är starkt associerade med autismspektrum tillstånd. Dessa fynd talar för att alla individer med autismspektrumtillstånd borde testas för Fragilt X (Goodlin- Jones et al 2004, Cornish et al 2005, Reddy 2005).

### **Tuberös Skleros**

Tuberös skleros är en mycket ovanlig genetisk sjukdom som uppstår på grund av en mutation i antingen TSC1- genen på kromosom 9 eller TSC2- genen på kromosom 16. Tuberös skleros kännetecknas av ovanlig hud pigmentering samt växt av tumörer i hjärnan. Dessa tumörer kan ge symptom som till exempel epilepsi, utvecklingsstörning och autism. Ca 1,2 % av personer med autism har tuberös skleros, men ca 25 % - 50 % av personer med tuberös skleros har autism och utvecklingsstörning (Hunt and Dennis 1987, Smalley et al 1992, Gillberg et al 1994, Baker et al 1998)

### **Downs syndrom**

Barn med Downs syndrom (trisomi 21) har oftare autism än förväntat, jämfört med normalpopulationen. Enligt en studie är incidensen minst 7 % (Kent et al 1999). Detta fynd kan betyda att kromosomavvikelse kanske minskar tröskeln för uttrycket av autism.

### **Retts syndrom**

Barn med Retts syndrom har, precis som många barn med autistiskt syndrom, en period av normal utveckling som följs av språkförlust samt stereotypa hand rörelser. En mutation i MECP2- genen belägen på X- kromosomen ger upphov till Retts syndrom. Molekylär testning för detta finns tillgängligt. Endast 1 % av individer med autismspektrumtillstånd har Retts syndrom med en mutation i MECP2- genen (Vourc'h et al 2001, Lam et al 2000, Zapella et al 2003, Lobo-Menendez et al 2003, Carney et al 2003). De allra flesta flickor med Retts syndrom har autistiska drag och uppfyller de flesta DSM IV kriterier för autism.

## **5. HUR LETAR VI EFTER GENER ASSOCIERADE TILL AUTISMSPEKTRUMTILLSTÅND?**

Två huvudsakliga strategier används för att leta efter gener som är associerade till autismspektrumtillstånd.

En strategi är att identifiera familjer med mera än en familjemedlem med autism. Hos dessa personer med autism letar man i små steg längs med hela arvsmassan efter förändringar som har större likheter mellan personerna än man skulle kunna förvänta sig. Dessa

områden är möjliga platser för gener som har betydelse för uppkomsten av autism. Områden undersöks därefter mer detalj i hopp om att finna gener som kodar för proteiner som i sin tur är viktiga för uppkomsten av autism. Dessa typer av studier kallas på engelska för genome wide scans/searches.

Den andra strategin innebär att man utgår från en gen som man gissar kan vara inblandad i utvecklingen av autism genom sin roll i t ex hjärnans utveckling, och man testar stora grupper med autism för förändringar i den aktuella genen. Dessa typer av studier brukar kallas för kandidatgenstudier.

### **Whole genome wide scans**

Whole genome wide scans har kunnat identifiera intressanta områden inom genomet men studierna har varit svåra att upprepa. Svårigheterna tros bero på:

1. Heterogeniteten inom och mellan studerade populationer
2. Hypotesen att flera gener måste samverka för att autism ska uppstå och effekten av varje enskild gen är liten.
3. Än så länge okända s k epigenetiska effekter.

Åtta "genome wide scans" och tre uppföljande kopplingsstudier med syskonpar har publicerats mellan 1998 och 2001. Varje studie kunde påvisa svaga bevis för koppling inom flera kromosomregioner men väldigt få regioner kunde påvisas i mer än en studie. Undantag var kromosom 2q där stark koppling sågs i två studier (Int Molec Genet Studies of Autism 1998 och Buxbaum et al 2001) och kromosom 16p där möjlig koppling sågs i tre studier (Int Molec Genet Studies of Autism 1998, Liu J et al 2001, Int Molec Genet Studies of Autism 2001). Det starkaste bevis för koppling sågs på kromosom 7q (Int Molec Genet Studies of Autism 1998, Collab Linkage Study of Autism 2001, Int Molec Genet Studies of Autism 2001).

Sedan 2002 har ytterligare nio genome wide scans utförts. För att försöka öka styrkan i dessa studier har man använt sig av olika strategier t ex, väldigt stora grupper av barn med autism eller gruppering efter olika karakteristika hos individerna i strävan att få så homogena grupper som möjligt. Man har t ex tittat på familjer med individer med autism som har en försenad utveckling av tal i fraser (Shao et al 2002). Det mest upprepade fyndet är återigen region på kromosom 7q. Andra intressanta resultat återfinns på kromosom 2q, 15q och 13q (se sammanställning Santangelo och Tsatsanis 2005).

### **Kandidatgensstudier**

Listan av gener som undersökts ha en koppling till autism är mycket lång. Man har hoppats hitta gener inblandade i t ex språk utveckling, signal substanser och metabola aktiviteter som kan förklara uppkomst av autism. Mediciner som påverkar signal substanserna serotonin (serotonin-återupptagshämmare) och dopamin (dopamin antagonister) har visat

vissa positiva effekter på beteende symptom vid autism (McDougle och Posey 2002) och därför har gener som kodar för dessa ämnen och deras receptorer blivit mål för kandidatgenstudier. Väldigt många gener har studerats men positiva resultat har varit svåra att upprepa med det möjliga undantaget av serotonin transporter- gener och genen för en subenhet på GABA- receptorn (Bespalova och Buxbaum 2003, Veenstra-VanderWeele och Cook 2004 och Muhle et al 2004)

## **6. GENETISK RÅDGIVNING**

Genetisk rådgivning innefattar information till familjer avseende nedärvning samt implikationer av en genetisk åkomma för att hjälpa familjerna att ta informerade medicinska och personliga beslut. Detta kräver en expert inom såväl genetik som autism. Det finns få enkla svar till de frågor som par ställer. Att en stor ärftlig komponent föreligger vid autism är ej längre omdiskuterat (Cook 2001). Autism är, då det inte är förknippat med ett känt syndrom, oftast inte direkt nedärvt utan flera gener är troligtvis inblandade och det existerar interaktioner mellan generna samt även mellan gener och oidentifierade miljörisk faktorer. Mellan 5 och 10 % av individer med autism har en kromosomförändring eller en mutation i en gen som underliggande orsak. Genetisk rådgivning till dessa familjer baseras på information om denna underliggande åkomma.

I familjer med ett barn med idiopatisk autism bedöms den empiriska återupprepningsrisken vara 4 %. En förhöjning av risken runt 4-6 % läggs till om man inkluderar mildare former, t ex en isolerad språkmässig eller social störning. I familjer med två eller fler affekterade barn ökar upprepningsrisken till ca 35 %.

Det finns även könsskillnader. Manliga syskon till individer med autism har en 7 % risk för autism och ytterligare 7 % risk för en mildare autism spektrum störning. Kvinnliga syskon till individer med autism löper 1 % risk för autism.

## **7. SAMMANFATTNING OCH FRAMTIDA PERSPEKTIV**

Autism spänner över hela det mänskliga genomet. Om man sammanställer alla publicerade vetenskapliga studier med patienter som möter kriterier för autismspektrumtillstånd så har kromosomala förändringar eller genmutationer kunnat visas i samtliga kromosomer (Lauritsen et al 1999, Gillberg och Coleman 2000). Det är därmed osannolikt att man kommer att kunna hitta en kromosom som bär genen som är ansvarig för autism. Detta är mycket likt situationen vid andra komplexa sjukdomar som t ex obesitas. Avsaknad av upprepade fynd i flera studier indikerar existensen av multipla gener som är viktiga för uppkomsten av autism och forskare tror idag att kanske fler än 15 gener är av betydelse. Uppkomstmekanismerna kommer förmodligen bäst att förstås genom ett samarbete mellan genetik, neuropatologi, utbildningsstudier, neuropsykologi och psykofarmakologi.

## 8. REFERENSER

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (, 4<sup>th</sup> ed.) Washington DC: American Psychiatric Association., Washington DC
- Bailey A., Le Couteur, A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E., Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psych. Med*, 25:63-77.
- Baker P., Piven J., Sato Y. (1998). Autism and tuberous sclerosis complex: prevalence and clinical features. *J Autism Dev Disor* 28:279-85.
- Bespalova I.N. and Buxbaum J.D. (2003). Disease susceptibility genes for autism. *Ann Med*, 35:274-81.
- Bettelheim B. (1967). *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: Free Press.
- Bolton, P., MacDonald H., Pickles A., Rios P., Goode S., Crowson M., Bailey A., Rutter M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.
- Buxbaum, J., Silverman, J., Smith, C. et al. (2001). Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J hum Genet*, 68:1514-20.
- Carney R.M., Wolpert C.M., Ravan S.A., Shahbazian M., Ashley--K. A., Cuccaro M.L., Vance J.M., Pericak-Vance M.A. (2003). Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol*, 28:505-11.
- Chakrabarti S., Fombonne E. (2001). Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*, 285:3093-3099.
- Chakrabarti S., Fombonne E. (2005). Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*, 162:1133-41.
- Chudley A.E., Gutierrez E., Jocelyn L.J., Chodirker B.N (1998). Outcomes of genetic evaluation in children with pervasive developmental disorder. *J Dev Behav Pediatr*, 19:321-325.
- Collaborative Linkage Study of Autism. An autosomal genomic screen for autism (1999). (Erratum in *Am J Med Genet*, 2001 Dec 8; 105(8):805; corrected and republished in *Am J Med Genet*, 2001 Dec 8; 105(8): 609-15) *Am J Med Genet* 1999 Dec 15;88(6):609-15.
- Cook EH, Jr. (2001). Genetics of autism. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 10:333-350.
- Cornish K., Kogan C., Turk J., Maly T., James N., Mills A., Dalton A. (2005). The emerging fragile X premutation phenotype:evidence from the domain of social cognition. *Brain Cogn*, 57:53-60.

- Folstein S. and Rutter M. (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J. Child Psychol. Psychiat*, 18:297-321.
- Fombonne E., Du Mazaubrun C., Cans C., Grandjean H. (1997) Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36:1561-1569.
- Fombonne E., Chakrabarti S. (2001). No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella induced autism. *Pediatrics* 108:E58.
- Gillberg C. and Wahlstrom J. (1985). Chromosomal abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases. *Developmental medicine and Childhood Neurology*, 27:293-304.
- Gillberg I.C., Gillberg C., Ahlsen G. (1994). Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 36:50-6.
- Gillberg C. and Coleman M. (2000). *The Biology of the Autistic Syndromes*. London: Cambridge University Press. A: chapter 15. The genetics of autism.
- Goodlin-Jones B.L., Tassone F., Gane L.W., Hagerman R.J. (2004). Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation. *J dev Behav Pediatr*, 25:392-8.
- Hunt A. and Dennis J. (1987). Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol*, 29:190-8.
- International Molecular Genetic Studies of Autism: A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q (1998) *Am J Hum Genet*, 69:571-8.
- International Molecular Genetic Studies of Autism. A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosome 2q, 7q and 16p (2001) *Hum Mol Genet*, 7:570-81.
- Jamain S., Betancur C., Quach H., Philippe A., Fellous M., Giros B., Gillberg C., Leboyer M., Bourgeron T. (2002). Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry*, 7(3):302-10.
- Kanner L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*; 2:217-50.
- Kanner L. (1949). Problems of Nosology and psychodynamics in early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry*, 19:416-26.
- Kastner J.L. and Gellin B.G. (2001). Measles-mumps-rubella vaccine and autism: the rise (and fall?) of a hypothesis. *Pediatr Ann*, 30:408-15.
- Kent L., Evans J., Paul M., Sharp M. (1999). Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 41:153-8.
- Konstantareas M.M., Homatidis S. (1999). Chromosomal abnormalities in a series of children with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29:275-285.
- Lam C., Yeung W., Ko C., Poon P., Tong S., Chan K., Lo I., Chan L., Hui J., Wong V., Pang C., Lo, Y., Fok T. (2000). Spectrum of mutations in the MECP2 gene in patients with infantile autism and Rett syndrome. *J Med Genet*, 37:E41.

- Lauritsen M., Mors O., Mortensen P.B., Ewald H. (1999). Infantile autism and associated autosomalchromosome abnormalities: a register-based study and a literature survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10:273-285.
- Liu J., Nyholt D., Magnussen P. et al. (2001). A genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet*, 69:570-81.
- Lobo-Menendez F., Sossey-Alaoui K., Bell J.M., Copeland-Yates S.A., Plank S.M., Sanford S.O., Skinner C., Simensen R.J., Schroer R.J., Michaelis R.C. (2003). Absence of MeCP2 mutations in patients from the South Carolina autism project. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 117:97-101.
- Lotter V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children, *Social Psychiatry*, 1:124-127.
- McDougle C.J., Posey D. (2002). Genetics of childhood disorders: XLIV. Autism part 3: psychopharmacology of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:1380-1383.
- Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113:e472-86.
- Nelson K.B., Grether J.K., Croen L.A., Dambrosia J.M., Dickens B.F., Jeliffe L.L., Ansen R.L., Phillips T.M., (2001). Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Annals of Neurology*, 49:597-606.
- Nelson K.B. and Bauman M.L. (2003). Thimerosal and autism? *Pediatrics*, 111:674-679.
- Pickles A., Bolton P., Macdonald H., Bailey A., Le Couteur A., Sim C.-H., Rutter M., (1995). Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am. J. Hum. Genet*, 57: 717-726.
- Reddy K.S. (2005). Cytogenic abnormalities and fragile-X syndrome in Autism Spectrum Disorder. *BMC Med Genet*, 6:3.
- Rimland B. (1964). *Infantile Autism: The syndrome and its Implication for a Neural Theory of Behavior*. Englewood Cliffs, NJ:Prentice-Hall.
- Risch N., Spiker D., Lotspeich L., Nouri N., Hinds D., Hallmayer J. et al. (1999). A genomic screening of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*, 65:493-507.
- Ritvo E.R., Mason-Brothers A., Freeman B.J., Pingree C., Jenson W.R., McMahon W.M., Petersen .PB., Jorde L.B., Mo A., (1990). The UCLA - University of Utah epidemiologic survey of autism: the etiologic role of rare diseases. *American Journal of Psychiatry*, 147:1614-1621.
- Robinson P.D., Schutz C.K., Macciardi F., White B.N., Holden J.J. (2001). Genetically determined low maternal serum dopamine beta-hydroxylase levels and the etiology of autism spectrum disorders. *Am J Med Genet*, Apr 15;100(1):30-6.
- Rogers S.J., Wehner D.E., Hagerman R. (2001). The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 22:409-17.

- Santangelo S. and Tsatsanis K. (2005). What is known about autism- Genes, Brain and Behavior. *Am J Pharmacogenomics*, 5 (2):71-92.
- Shao Y., Raiford K.L., Wolpert C.M. et al. (2002). A genomewide screen of 345 families for autism-susceptibility loci. *Am J Hum Genet*, 70(4):1058-61.
- Smalley S.L., Tanguay P.E., Smith M., Gutierrez G. (1992). Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord*, 22:339-55.
- Sponheim E., Skjeldal O. (1988). Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28:217-227.
- Steffenburg S., Gillberg C., Hellgren L., Andersson L., Gillberg I.C., Jakobsson G., Bohman M. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry*, May; 30(3):405-16.
- Taylor B, Miller E, Farrington CP et al. (1999) Autism and measles, mumps and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 353:2026-29
- Veenstra-VanderWeele J. and Cook E. H. Jr (2004). Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 9:819-32.
- Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F et al (2003). Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*, 112(5):1039-48. Erratum in: *Pediatrics*, 2004 113(1):184.
- Vourc'h P., Bienvenu T., Beldjord C., Chelly J., Barthelemy C., Muh J., Andres C. (2001). No mutations in the coding region of the Rett syndrome gene MECP2 in 59 autistic patients. *Eur J Hum Genet*, 9:556-8.
- Wakefield A.J. (1999). MMR vaccination and autism. *Lancet*, 11:354(9182):949-50.
- Wassink T.H., Piven J., Vieland V.J., Huang J., Swiderski R.E., Pietila J., Braun T., Beck G., Folstein S.E., Haines J.L., Sheffield V.C. (2001a). Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet*, Jul 8;105(5):406-13.
- Wassink T.H., Piven J., Patil S.R. (2001b). Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatric Genetics*, 11:57-63.
- Wassink T.H., Piven J., Vieland V.J., Pietila J., Goedken R.J., Folstein S.E., Sheffield V.C. (2002). Evaluation of FOXP2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet*, Jul 8;114(5):566-9