

## AZ AUTIZMUSRÓL SZERZETT ISMERETEINK GYARAPODÁSA 2007-2010

### Michael R. Rutter

Fordította: Gether Dénes  
Lektorálta: Dr. Simó Judit

Online kiadás: 2011. február 11.  
©Springer Science+Business Media LLC 2011

A 9. Autism Europe Nemzetközi Konferencián (Catania, 2010. október 8-10.) elhangzott előadás alapján írt cikk

M. L. Rutter levelezési címe:  
MRC Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre,  
Institute of Psychiatry, King's College London, PO Box 80,  
De Crespigny Park, Denmark Hill,  
London SE5 8AF, Egyesült Királyság  
e-mail: camilla.azis@kcl.ac.uk

**Absztrakt:** A cikk a tudomány haladását tárgyalja klinikai; genetikai és környezeti szempontból illetve a pszichológiai terápiák terén. A cikk megállapítja, hogy az utóbbi 3 év során az ismereteinket sikerült jelentősen elmélyíteni, és adódtak váratlan eredmények is, ennek ellenére a fontos kérdések továbbra is válaszra várnak. Az elkövetkező évek során komoly fejleményekre számíthatunk, a megelőzés és a gyógymód megtalálása azonban továbbra is bizonytalan cél marad.

**Kulcsszavak:** Tudományos haladás · Kutatási nehézségek

Ebben a cikkben a tudomány haladását tárgyaljuk a klinikai jellemzők megértése, a genetika és a környezeti kutatás terén elért fejlődés, valamint a pszichológiai terápiák terén. A tudományos alapokat - beleértve az állatkísérleteket is - itt nem tárgyaljuk. Tesszük ezt annak ellenére, hogy tisztában vagyunk azzal, hogy például a tükroneuronok szerepe vagy az immunológia terén elért fejlődés akár kiemelten fontos szerepet is játszhat. A hangsúlyt elsősorban az utóbbi 3 év során elért fejleményekre helyezzük, de figyelembe vesszük korábbi eredményeket is, amennyiben relevánsak az aktuális téma szempontjából.

### Klinikai jellemzők

Ha abból indulunk ki, hogy az elmúlt több mint öt évtized során milyen hatalmas összeget fektettek be a klinikai kutatásba, akkor arra számíthatnánk, hogy mindent tudunk, amit tudni lehet, illetve, hogy az ismereteink biztos alapokon nyugszanak és mentesek az ellentmondásoktól. Mi sem állhatna távolabb a valóságtól.

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

## Fejlődési regresszió

Az átmeneti - különösen a nyelvi illetve a nyelvi készséget igénylő készségek terén tapasztalható - fejlődési regressziót már az autizmusról írt legkorábbi beszámolók is megemlékeztek, azonban egészen a közelmúltig meglepően kevés szisztematikus kutatás állította vizsgálatára középpontjába ezt a jelenséget. Mostanában kezd megváltozni a helyzet. Kezdetben voltak, akik kételkedtek abban, hogy a regresszió létező jelenség, de az otthoni videófelvevételek gondos elemzése (Werner és Dawson 2005) megerősítette, hogy létező jelenségről van szó. A következő megválaszolnivaló kérdés az volt, hogy mindegyik idegrendszeri fejlődési zavarnál tapasztalható-e regresszió vagy ez kifejezetten az autizmusra jellemző vonás? Baird et al. (2008a) és Pickles et al. (2009) vizsgálatának eredményei egyaránt azt mutatták meg, hogy a többi idegrendszeri fejlődési zavarnál kifejezetten ritkán fordul elő regresszív periódus, ezzel szemben az autizmussal szoros összefüggésbe hozható. A kutatási eredményekből az is kiderült, hogy félrevezető az a megközelítés, amely kizárólag a regresszió meglétét vagy hiányát vizsgálja. Főként annak tükrében, hogy már az enyhe fokú regresszió is utalhat autizmusra. Parr et al. (kiadás alatt) autizmussal élő testvérpárokat vizsgált és arra a következtetésre jutott, hogy a regresszió 18,9%-os konkordancia aránya nem haladta meg jelentősen a 13,5%-os független értéket. A teljes mintára 24% lett a regresszió aránya, ami nem tér el jelentősen az egyedül érintettek illetve az epidemiológiai minták arányaitól. (A szakmai lektor megjegyzése: Ezek az adatok tehát nem támasztják alá a regresszió előfordulásának családi hatásait, hanem az autizmussal közvetlenül való összefüggést erősítik meg.) Ezek az eredmények több kérdést is felvetnek. Először is: ha már az enyhe fokú regresszió is van diagnosztikai jelentősége, akkor milyen kritériumok alapján lehet azonosítani? Másodsor: milyen idegrendszeri folyamatok állnak a regresszió megjelenésének hátterében? Az eredmények alapján nem tűnik valószínűnek, hogy a regressziót kiváltó okok az autizmustól független, külső tényezők lennének. De ha mégis, akkor milyen idegrendszeri folyamatok hatására jön létre készségvesztés?

2

## Savant képességek

A kiemelkedő (savant) képességek témakörének helyzete hasonlít bizonyos szempontból a regresszió helyzetére. Itt is arról van szó, hogy ezeket a képességeket, mint tüneteket már a kezdetek során felismerték (Asperger 1944; Frith 1989; Kanner 1971; Treffert 2010)). Jelenlegi tudásunkat jelentős mértékben bővítették O'Connor és Hermelin (1998; Hermelin 2001) úttörő munkái. Innovatív kísérleti módszerükkel valamint megfelelő kontroll csoportok használatával alátámasztották, hogy a savant képességek valódi képességeket takarnak, nem pusztán begyakorolt trükkök. Korábban az is felvetődött, hogy meglehetősen ritkán fordul elő kiemelkedő képesség az autizmussal élők körében. Howlin et al. szisztematikus vizsgálata (2010) azt mutatta meg, hogy minden harmadik autizmussal élő személynél figyelhető meg - a szülők beszámolója alapján - savant képesség vagy kiemelkedő kognitív képesség. Meglepő módon azonban egyetlen 50-es nonverbális IQ szintnél alacsonyabb értékkel rendelkező személy sem felelt meg a savant képesség kritériumainak. Nyilvánvaló tehát, hogy a gyakran használt "idiot savant" ("fogyatékos zseni") kifejezés félrevezető és használata kerülendő. Rendkívül alacsony nonverbális IQ-szinttel rendelkező egyéneknél is előfordulhat kiemelkedő képesség, azonban nem ez a jellemző helyzet. Számos vizsgálat alátámasztotta már, hogy a képességek rendkívül széles skálán helyezkednek el, amely a képesség-töredékektől egészen a zsenialitásig terjed, a két végpont között pedig a kiemelkedő tehetségű savantok helyezkednek el. Szisztematikus összehasonlító vizsgálatok -

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnttktképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

amelyek az autizmust és egyéb zavarokat vetik össze - még nem készültek e téren. Jelenleg mindenestre úgy tűnik, hogy a savant képességek kifejezetten gyakran társulnak az autizmushoz. Egyes pszichológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a részletekre összpontosító kognitív stílus előrevetítheti, hogy valaki tehetséges legyen akár több területen is. Mások úgy érveltek, hogy a legapróbb részletek iránti rendkívüli figyelem oka a szenzoros hiperérzékenység. A "tehetség" kifejezés használata arra utalhat, hogy veleszületett képességről van szó, ugyanakkor a sokféle kísérleti módszernek köszönhetően az is kiderült, hogy a képességek kialakulásában az intenzív, hosszú távú gyakorlás is szerepet játszik. Meglepő módon az autizmus egyaránt összefüggésbe hozható az értelmi fogyatékossgal és a kiemelkedő tehetséggel is - adja magát a kérdés: milyen idegrendszeri mechanizmus felelhet mindkettőért?

### Epilepszia és újabb pszichiátriai zavarok

Már régen felismerték, hogy az autizmussal élő személyek nagyjából negyedénél alakul ki epilepszia (Volkmar és Nelson 1990). Rutter (1970) korai utókövetéses vizsgálata azonban azzal a meglepő eredménnyel szolgált, hogy sok esetben az epilepsziás rohamok csak serdülőkorban jelentkeztek először. A frissebb, nagy mintán elvégzett utókövetéses vizsgálat, amelyben felnőttkorukig követték az alanyokat (Bolton et al. nyomtatás alatt), több fontos következtetéssel is szolgált. Először is azzal, hogy az epilepszia előfordulási aránya az autizmussal élő személyeknél (22%) jelentősen magasabb, mint a teljes népesség azonos korcsoportjára vonatkozó 0,63%-os adat. Másodsor, azoknak az epilepsziával és autizmussal élő személyeknek az aránya, akiknél az első görcsroham tíz éves kor felett jelentkezett (58%), jelentősen magasabb a teljes amerikai népességre vonatkozó aránynál, valamint az idiopátiás értelmi fogyatékossgal élő gyerekek skót kohorsz tanulmányban tapasztalt arányánál is (Goulden et al. 1991). Az epilepszia szignifikánsan gyakrabban fordult elő azoknál az autizmussal élő személyeknél, akik csekély mértékű nyelvhasználattal vagy alacsony nonverbális IQ-szinttel rendelkeznek, de az epilepszia - az intelligenciaszinttől függetlenül - mindegyik autizmussal élő csoportot érinti. Az epilepszia gyakorisága az autizmus súlyosságának a fokával sem állt összefüggésben, és attól is független volt, hogy a család kórtörténetében előfordult-e már epilepszia. Az epilepsziát ugyanakkor összefüggésbe lehetett hozni az autizmussal, ha az autizmussal élő személynek volt a szélesebb autizmus fenotípussal élő rokona - ami arra utalhat, hogy az epilepszia leginkább azzal függ össze, hogy milyen a tágabb család autizmusra való hajlama. Az epilepszia nem hozható összefüggésbe a regresszióval, és újabb kórkép kialakulásával sem lehetett összefüggésbe hozni. Annak a jelenségnek azonban - hogy az epilepszia szokatlanul kései életkorban jelentkezik - mindenképpen van valamilyen neuropatológiai jelentése, de hogy ez konkrétan mi lehet, azt még homály fedi.

Egy másik, ugyanazon a mintán elvégzett kutatás (Hutton et al. 2008) azt mutatta meg, hogy az autizmussal élő személyek mintegy ötödénél alakult ki újabb pszichiátriai zavar felnőtt korokra. Az új pszichiátriai probléma azonban független volt az epilepszia meglététől illetve attól is, hogy mely életkorban jelentkeztek az epilepsziás rohamok. A leggyakrabban affektív zavarok jelentkeztek, azonban az obszesszív-kompulzív viselkedés és a katatónia (amely úgy tűnt, hogy a legtöbb esetben az obszesszív-kompulzív viselkedésben gyökerezett) is kifejezetten jellemző volt az autizmussal élő személyekre. Az autizmussal élő személyeknél előfordulhat, hogy az életkor előrehaladtával kialakul egy új zavar, amelyről úgy tűnhet, hogy szoros összefüggésben áll az autizmussal. Ugyanakkor számos új zavar az autizmustól relatíve függetlenül alakul ki - habár az

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

autizmussal élő személy életében bekövetkezett jelentős változások mégiscsak hozzájárulhatnak valamilyen mértékben a kialakulásukhoz.

### Megnövekedett agytérfogat

Kanner az első autizmust leíró cikkében (1971) feljegyezte, hogy az általa tanulmányozott 11 gyermek közül 4 gyermeknek szokatlanul nagy volt a feje. Éveken át azonban ügyet sem vetettek a fej méretére. Az 1990-es években egyre több vizsgálat beszámolójában állapították meg, hogy az autizmussal élő személyeknél gyakran tapasztalható megnövekedett fejméret (Woodhouse et al. 1996). Nagyjából ezzel egy időben végezték el az első, agyról készített strukturális képalkotó eljárással készült felvételek elemzését, amelyek szintén megnövekedett agytérfogatot mutattak (Piven et al. 1995). Azóta már számos képalkotó eljárásra épülő vizsgálatot elvégeztek, amelyek arról számoltak be, hogy az autizmussal élő személyek nem elhanyagolható részénél megnövekedett agytérfogatot tapasztaltak (Palmen és van England). Az eredmények főként az agy egészének fokozott növekedésére utalnak. Az agynövekedés részletesebb mintázatára vonatkozó eredmények nem következetesek, ezért nem tudjuk, hogy a növekedés neurontöbbletet tükröz-e és/vagy a szinaptikus kapcsolatok korlátozottságát (Keller és Persico 2003). A közelmúltban született eredmények közül a legfontosabb, hogy születéskor a fejméret normális, de az első életévek során a koponya markánsan megnő - és ez a növekedés pont arra az időszakra esik, amikor az autizmus első nyilvánvaló jelei már megfigyelhetők (Courchesne et al. 2003, 2007; Redcay és Courchesne 2005). Összességében megállapítható, hogy a bizonyítékok arra utalnak, hogy a fokozott agynövekedés kisgyermek- és kisiskoláskorban éri el csúcspontját. Vannak olyan tanulmányok is, amelyek szerint ritkábban, de előfordulhat az is, hogy a nagyobb agytérfogat még serdülőkorban vagy akár felnőttkorban is megmarad. Az agy növekedésére vonatkozó kutatások legnagyobb jelentősége, hogy felismerték, van egy olyan idegrendszeri folyamat, amely csak kora kisgyermekkorban aktivizálódik, annak ellenére, hogy a genetikai hajlam feltételezhetően már a születést megelőzően is fennállt. Azt még nem ismerjük pontosan, hogy mi ez a folyamat, jelenleg - annak ellenére, hogy még nem támasztották alá megfelelő összehasonlító vizsgálatokkal - úgy tűnik, hogy a megnövekedett agytérfogat az autizmus egyedi jellemzője. A feladat tehát adott: meg kell határozni, hogy mely idegrendszeri folyamatról van szó.

4

### Dimenzió vagy diagnosztikai kategória?

Az orvostudomány valamennyi területén - így a mentális zavarok terén is - nyilvánvalóvá vált, hogy a legtöbb kórképnek van úgynevezett dimenzionális vetülete (Rutter 2003). A tágabban értelmezett autizmus fenotípus fogalmából (lásd lejjebb) az következik, hogy az autizmus esetében releváns a dimenzionális megközelítés, csakúgy, mint a legtöbb multifaktoriális (soktényezős) kórkép esetében. Az utóbbi években azonban előtérbe került az a vélemény, miszerint az autizmus nem alkot egységes szindrómát. Akár még az is lehetséges, hogy az autizmus egyes meghatározó elemei jobban elkülönülnek egymástól, mint azt korábban feltételeztük. Ráadásul az is lehetséges, hogy ezek az elemek eltérő genetikai hatásokat tükröznek (Happé és Ronald 2008; Ronald et al. 2005). A felvetés logikusnak tűnik, az eddigi eredmények azonban nemcsak következetlenek, de ellent is mondanak egymásnak. És hogyan lehetne megfelelő alapossággal tesztelni ezt a felvetést? A teljes népességre kiterjedő vizsgálatra lenne szükség, amelyben az autizmus minden egyes összetevőjének a gyakoriságát egyesével,

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

megfelelően és független módon kellene mérni - és mindezt úgy kellene megvalósítani, hogy a vizsgálathoz ne legyen szükség diagnosztikai fogalmakra. Egy ilyen vizsgálat kiértékelése után lehetne megválaszolni azt a kérdést, hogy milyen gyakran fordul elő, hogy a károsodás az autizmus mindhárom fő területén egyszerre áll fenn. Ahhoz, hogy meg tudjuk válaszolni ezt a kérdést, már rég be kellett volna látni, hogy egyszerűen nem tételezhetjük fel, hogy egyáltalán létezik ez a három terület. Rengeteg bizonyíték utal arra, hogy a társas reciprocitás és a társas kommunikáció közötti megkülönböztetés mesterséges, és szerencsésebb lenne, ha ezt a két területet egyesítenék (see Gotham et al. 2007). Másrészt viszont egyre nagyobb bizonytalanság tapasztalható azzal kapcsolatban, hogy miként kezeljük az olyan rendellenes nyelvi jelenségeket mint a sztereotip beszéd, a verbális rituálék, a nem odaillő kérdések, neologizmusok, vagy a személyes névmások cseréje. A Szociális-Kommunikációs Kérdőív (SCQ) faktoranalízisének eredménye abba az irányba mutat, hogy ezeket szerencsésebb lenne külön területként kezelni (Rutter et al. 2003; Berument et al. 1999). A fentiekhez hasonló kérdések merültek fel a repetitív viselkedés kapcsán is. Lam et al. (2008) például azt említi, hogy a bizonyítékok arra utalnak, hogy a beszűkült érdeklődést meg kell különböztetni a repetitív motoros viselkedéstől. És hogy mit jelent mindez? Nyitottnak kell mutatkoznunk arra, hogy meg tudjuk őrizni az autizmus egységességét, vagy másképpen fogalmazva, kellő figyelmet kell szentelni az autizmus spektrumzavar valamennyi megnyilvánulási formájának.

### Szélesebb fenotípus

Folstein és Rutter ikervizsgálata szolgáltatta az első egyértelmű bizonyítékot arra, hogy az autizmusra való genetikai hajlam túlmutat a hagyományos diagnózison (Folstein és Rutter 1977; Le Couteur et al. 1996). Azóta több vizsgálat is megerősítette, hogy ki kell terjeszteni a hagyományos diagnózist a szélesebb fenotípusra. A megállapítás egyaránt támaszkodott családvizsgálatokból és ikervizsgálatokból származó adatokra (Bailey et al. 1998; Bailey és Parr 2003). Az utóbbi évek során több kísérlet is született arra, hogy felmérési módszert dolgozzanak ki az autizmus eme szélesebb fenotípusának az azonosítására. Losh et al. (2008) például többféle módszer kombinációját használta a szélesebb fenotípus megnyilvánulási formáinak (jellemzőinek) azonosításához. Az eredmények azt mutatták meg, hogy a fenotípus jellemzői jelentősen gyakrabban jelentkeztek azokban a családokban, ahol több autizmussal élő személy is volt, mint azokban a családokban, ahol csak egy ilyen családtag volt, és mind a két csoportban nagyobb volt az arányuk, mint a Down-szindrómában érintett családoknál. Az eredmények meglepőek voltak abból a szempontból, hogy a többszörösen érintett családok háromnegyedénél és az egyszeresen érintett családok felénél találtak legalább egy jellemzőt, de még a Down-szindrómával érintett családoknál is 22% volt ez az arány. Ha azzal a feltételezéssel élünk, hogy a Down-szindrómával érintett családoknál nem nagyobb a szélesebb fenotípus gyakorisága, akkor ebből az következik, hogy a teljes népességre vonatkozó vizsgálatokban rendkívül magas a fals pozitív eredmények aránya. Dawson et al. (2007) létrehozott egy új eszközt, amely az interjú kombinálta a megfigyeléssel, és a két eszköz együttes alkalmazását olyan szakemberekre bízta, akiket célzottan ki is képeztek a módszer használatára. Az eredmények azt mutatták, hogy az értékelők közötti megbízhatóság és az egyes értékelők belső konzisztenciája elfogadható mértékű volt, de a megfigyeléses módszer és az interjú módszer eredményei között csak mérsékelt korrelációt lehetett megfigyelni. A vizsgálat során nem ellenőrizték a tesztelés és újratesztelés közötti megbízhatóságot, így az eredmények stabilitását nem állapították meg.



Következtetésképpen megállapíthatjuk, hogy valamekkora előrelépés történt a szélesebb fenotípus mérése terén, amelyhez a külső megfigyelő által írt beszámolót, önmagukról írt beszámolót és a megfigyeléses módszert használták. Azonban még mindig nincs konszenzusosmérési módszer a fentiek megállapításához. A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékokból látni lehet, hogy a szélesebb fenotípus annyiban eltér a hagyományos autizmustól, hogy se értelmi fogyatékos, se epilepszia nem társul hozzá. A szélesebb fenotípus létezése azonban felveti azt a kérdést, hogy ez hogyan alakul át "valódi autizmussá". Ez pusztán a genetikai meghatározottság mértékétől függ, vagy egy kéttényezős mechanizmusról van szó? És ha valóban két tényező együttes hatásáról van szó, akkor mi a másik tényező? Még nem tudjuk.

#### Figyelmeztető jelek csecsemő-kisdedkorban

Az autizmus spektrumzavarral élő gyermekek szüleinek mintegy a harmada-fele tud felidézni a gyermeküknél megfigyelt rendellenességet gyermekük első életéve során. Az otthoni videófelvételek elemzésével már 12-18 hónapos korban sikerült azonosítani az autizmus egyes megnyilvánulási formáit, igaz, ezek a jelek sokszor alig észrevehetőek (Rutter 2005a; Yirmiya és Charman 2010). 18 hónapos kortól kezdve a szűrőkérdőívek segítségével már elfogadható pontossággal lehet diagnózist felállítani, azonban ezek mindaddig nem igazán alkalmazhatók, amíg a szülőknél nem merül fel komoly aggodalom (Dietz et al. 2006). Egyértelművé vált tehát, hogy ha azt szeretnénk, hogy az autizmus korán, már csecsemő-kisdedkorban felismerhető legyen, akkor ehhez jóval részletesebb megfigyelésre épülő módszertant kell kidolgozni. Az áttörést az a felismerés hozta meg, hogy egy autizmussal élő gyermek testvéreinél sokkal nagyobb az autizmus kialakulásának kockázata. Ez vezetett el számos nemzetközi "csecsemő-testvér" vizsgálathoz, amelyekben a testvéreket már egészen fiatal koruktól kezdve prospektív módon vizsgálták, hogy azonosítani tudják és levezessék az autizmus meglétére utaló előjeleket (Bryson et al. 2007; Landa et al. 2007; Zweigenbaum et al. 2005). Azok a tanulmányok bizonyultak a leghasznosabbnak, amelyekben a megfigyeléses és a klinikai eszközök használatát biológiai vizsgálatokkal kombinálták (Elsabbagh és Johnson 2010). Az előzetes adatok arra engednek következtetni, hogy jelentős megállapítások születnek majd, mivel az autizmussal élő gyerekek testvérei és a kontroll csoport tagjai között eltérés mutatkozott. Még mindig bizonytalan, hogy az eredményeket a jövőben milyen mértékben lehet majd felhasználni arra, hogy adott személyekre vonatkozó jóslatokba lehessen bocsátkozni. Olyan terápiák is felmerültek, amelyekkel meg lehet előzni az autizmus kialakulását, azonban pillanatnyilag ezeket aligha nevezhetjük többnek pusztán spekulációnál.

#### Működési szint felnőttkorban

A hosszú távú utókövetéses vizsgálatok kivétel nélkül jelentős szórást mutattak az autizmussal élő személyeknél várható kimenetellel kapcsolatban (Howlin et al. 2004). Két olyan tényező van, amelyek következetesen összefüggésbe hozhatók a prognózissal, ezek: a nyelvi fejlettség és az értelmi/kognitív képesség szintje (IQ-szint). Nagyon kevés olyan gyermeknél tapasztaltak pozitív kimenetelt, akinek 5-6 éves korára nem alakult ki valamennyi kommunikatív célú nyelvhasználatuk, és ennek megfelelően azok a személyek, akiknek a kognitív képességét nem lehetett tesztel megmérni, és akiknek a nonverbális IQ szintjük 50 alatti volt gyakorlatilag kivétel nélkül az önellátásra képtelenek maradtak. Azoknál a gyermekeknél tapasztalták a legjobb kimenetelt, akiknek a gyermekkorban mért IQ-szintjük legalább 70-es volt. Mindazonáltal, még

#### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

ennél a jobb értelmi képességű csoportnál (akiknek a Howlin et al. (2004) vizsgálatban az egyharmadánál volt 'jó' vagy 'nagyon jó' a kimenetel, azonban több, mint kétötödükénél 'rossz' vagy 'nagyon rossz' kimenetel) sem tudjuk pontosan, hogy miért történt így. Vajon a nem megfelelő gyermekkori fejlesztés volt az ok, vagy felnőttkorban az igényeiknek nem megfelelő ellátás, vagy egy alapvető biológiai eredetű sérülést tükrözött? Nem tudjuk. Egy másik terület az Asperger-szindrómával élők vagy a szélesebb fenotípussal élők felnőttkori prognózisának kérdése. Howlin és kollégáinak, az eredmények elmélyítése céljából, jelenleg is zajlik egy kutatása, azonban a "szélesebb fenotípussal" élő résztvevők kis száma miatt a vizsgálatok lezárultával sem fogunk megfelelő képet kapni arról, hogy ők hogyan boldogulnak felnőtt korukban.

7

### Kognitív jellemzők

Jól replikálható eredmények állnak a rendelkezésünkre a tudatelmélet (Frith 2003); a közös figyelem (Mundy és Burnette 2005); a központi koherencia (Happé 2005); és a végrehajtó funkciók (Ozonoff et al. 2005) területén fennálló sérülésekről. Számos kérdés azonban továbbra is fennáll (Rutter és Bailey 19993; Happé 2003). Semmi kétség afelől, hogy az autizmusra való hajlamban specifikus intellektuális/kognitív zavarok kulcsszerepet töltenek be. Az előrelépés javarészt annak köszönhető, hogy szélesebb körben kezdtek el új kísérleti módszereket alkalmazni, ide sorolható a tekintet követéses módszer (Klin et al. 2005), a funkcionális agyi képalkotó eljárások (Frith and Frith 2008), és a csecsemő-testvér prospektív vizsgálatok is. Tették mindezt azzal a reménnyel, hogy azonosítható lesz egy egymodalitású kognitív zavar, amely az autizmusért felel - azonban az eredmények tükrében ez jelenleg kevésbé tűnik valószínűnek. Inkább arról van szó, hogy a képalkotó vizsgálatok során arra derült fény, hogy alapjellemzőként atipikus kapcsolatok figyelhetők meg, igaz, a részleteket illetően a vizsgálatok nem jutottak következetesen ugyanarra az eredményre (Frith és Frith 2008). És azt is hozzá kell tennünk, hogy jelenleg még az a kérdés sem tisztázott, hogy pontosan mit is értünk az alatt, hogy az idegrendszeri működés terén atipikus összeköttetések figyelhetők meg.

### Szubklasszifikáció

Mind a DSM-IV, mind a BNO-10 további alcsoportokra osztotta az autizmus spektrumzavart (korábban pervazív fejlődési zavarnak is nevezték). A DSM-V Gyermek- és Serdülőpszichiátriai Munkacsoportja azonban nemrég azt javasolta, hogy szüntessék meg az összes alcsoportot és csak egyetlen tág kategóriát hagyjanak meg, az autizmus spektrumzavart (lásd Rutter nyomtatás alatt). [a lektor megjegyzése: A cikk írása idején a DSM-5 kidolgozás alatt állt, azóta, 2013. májusban meg is jelent.] Érvelésük teljesen jogos volt, mivel arra hivatkoztak, hogy ez az alosztályozás egyszerűen nem működött a gyakorlatban. Az összes alkategória megszüntetése azonban mégis számos problémát felvet. Elsőként vegyük a Rett-szindrómát. Senki nem vonja kétségbe, hogy egy teljes mértékben elkülöníthető kórképről van szó, egyrészt a progresszív lefolyása miatt, másrészt azért, mert a kiváltó oka egyetlen genetikai mutációban rejlik. Igaz ugyan, hogy explicit módon ez még nem került megfogalmazásra, mégis úgy tűnik, hogy a jövőben a nagy, osztatlan ASD kategóriát kell majd alkalmazni arra az időszakra is, amikor a Rett-szindrómával élő gyermekek az autizmusra jellemző vonásokat mutatnak. A Rett-szindrómát ezt követően az idegrendszeri zavarok egyik típusaként lehet diagnosztizálni.

Ezzel rögtön két probléma is adódik. Az első, hogy a Rett-szindróma annak idején még eleve azért

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

vált az ASD egyik alkategóriájává, mivel a BNO-10 neurológiai fejezete nem nevesítette a Rett-szindrómát. Azt még nem tudjuk, hogy a BNO-11-ben benne lesz-e. Ami a DSM-V-öt illeti, ezzel az a probléma, hogy - a BNO-val szemben - ez nem képezi a betegségek átfogó osztályozásának részét, és emiatt még nehezebb eldönteni, hogy hova is sorolja a Rett-szindrómát. A másik komoly probléma a 'dezintegratív zavar' kategóriához kapcsolódik. Itt az okoz nehézséget, hogy annyira kevés kutatást végeztek ezzel a kórképpel kapcsolatban, hogy még azt sem tudjuk eldönteni, hogy ez az autizmus egy szokatlan fajtája-e vagy az autizmustól egy alapvetően eltérő zavar. És pont emiatt lenne érdemes megtartani önálló kategóriaként az osztályozási rendszerben, hogy tovább lehessen célzottan kutatni. Harmadrészt, továbbra sem tudjuk biztosan, hogy az Asperger-szindróma és a magasan funkcionáló autizmus között van-e lényegi különbség vagy nincsen. A két állapotot összehasonlító publikációk semmilyen kézzelfogható eredményt nem tudnak felmutatni, pontosan azért, mert az Asperger-szindrómát túlságosan tágra és sokféleképpen értelmezték. Azokban az esetekben azonban, ahol egyetlen kiemelt jellemző - a nyelvi készség mint kompetencia - meglétére vagy hiányára összpontosítottak, és a fejlődési pályát vizsgálták, arra jutottak, hogy a leírt görbe ugyan hasonló alakú, mint az autizmus esetében, Asperger-szindróma esetén azonban mégis eltér, mivel kedvezőbb kimenetellel hozható összefüggésbe (Szatmari et al. 2009). Persze arról hosszasan lehetne vitázni, hogy ez a meghatározás megegyezik-e azzal a szindrómával, amit annak idején Asperger leírt, a megkülönböztetésnek mégis lehet némi haszna. A DSM-V munkacsoportjának elképzelései alapján úgy tűnik, hogy a megkülönböztetés dimenzionális tényezőkön alapulna, és ha a gyakorlatban is beválik, akkor megfelelő megoldást jelenthet. Jelen pillanatban határozottan csak annyit állíthatunk, hogy nagyon valószínű, hogy az autizmus spektrumzavar széles körén belül vannak önállóan értelmezhető alosztályok, ugyanakkor ezeket az alosztályokat a jelenlegi osztályozási rendszerek viselkedésre épülő diagnózisaival nem lehet pontosan azonosítani.

### Kvázi-autizmus

Angol és román gyermekek örökbefogadását vizsgálták az Egyesült Királyságban (Rutter és Sonuga-Barke 2010), a tanulmányból az derült ki, hogy a gyermekek 6 hónapos életkoránál tovább fennálló súlyos intézményi depriváció átlagosan minden hatodik gyermeknél hozható összefüggésbe olyan klinikai képpel, amely hasonlít az autizmusra, de bizonyos vonásait tekintve mégis atipikus (az autizmusra). A mechanizmust nem értjük pontosan, de egyes feltételezések szerint az autizmus kialakulhat külső, a környezeti ingerek megvonásának hatására is, nem csak belső hatásra, amikor valamely genetikai okból kifolyólag sérül az ingerfeldolgozás képessége. Még várat magára, hogy meg tudjuk válaszolni a kérdést, hogy a családon belüli abúzus vagy elhanyagolás is járhat-e hasonló következménnyel, de a jelenleg rendelkezésre álló - korlátozott - bizonyítékok alapján úgy tűnik, hogy nem.

### A gyógyszeres kezelésre adott markáns reakció hiánya

Számos tanulmány dokumentálta, hogy az autizmus csaknem az összes pszichiátriai zavar közül kiténik azzal, hogy a fő tüneteket (mint a társas reciprocitás vagy a társas kommunikáció) nem enyhítik szignifikánsan a pszichotróp gyógyszerek (Buitelaar 2003; Scahill és Martin 2005). Mi lehet ennek az oka? Ebből arra a következtetésre is juthatunk, hogy az alapsérülés létrejöttében a neurotranszmitterek nem játszanak szerepet. De ha ez igaz, akkor mégis mi játszik szerepet? Ezt a kérdést mindenképpen fel kell tennünk, és elsősorban nem azért, mert a válasz befolyásolná a

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnttktképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió



jelenlegi kezelést, hanem azért, mert a kérdésre adott válasz árnyalná az autizmus idegrendszeri alapjaival kapcsolatos ismereteinket. Pillanatnyilag annyit tudunk, hogy a gyógyszeres kezelés bizonyos mértékben hatásos az autizmushoz társuló nehézségek enyhítésében. A rejtély azonban továbbra is megoldatlan marad: miért csak ezekre hatnak a gyógyszerek?

## Genetikai eredmények

Több évtizede végeznek iker- és családvizsgálatokat, az eredmények következetesen arra utalnak, hogy az ASD öröklődési meghatározottsága 90% (Rutter 2005b). Az egy- és kétpetéjű ikrek, valamint az egyenes és oldalági rokonok arányai közötti jelentős különbséget használta fel Pickles et al. (1995) arra, hogy megbecsülje, nagy valószínűséggel hány gén játszhat szerepet az autizmus kialakulásában (Pickles et al. 2000). Az eredmények azt mutatták, hogy legalább három vagy négy gén játszik szerepet az autizmusra való hajlam kialakulásában, de sokkal több gén is érintett lehet. A Mendel szabályok szerinti egyetlen gént érintő változás viszont nem magyarázná meg a kutatási eredmények túlnyomó többségét. A harmadik fontos eredmény az volt, hogy az autizmusra való genetikai hajlamot kiterjesztették az autizmus szélesebb fenotípusára (Bailey et al. 1995; Le Couteur et al. 1996). Negyedszer, azoknak az egypetéjű ikerpároknak - akiknél az ikerpár mindkét tagja autizmussal élt - a vizsgálata során, még azoknál az ikreknél is, ahol mindketten pontosan ugyanazzal a szegregáló allélpárral rendelkeztek, hatalmas klinikai heterogenitást tapasztaltak (Le Couteur et al. 1996). Ugyanebben az időszakban azt is kimutatták, hogy az autizmus spektrumzavar esetek legalább 10%-a volt összefüggésbe hozható kromoszóma rendellenességgel vagy genetikai eredetű kórképpel, betegséggel (Rutter et al. 1994). Ezek a megállapítások mind a mai napig érvényesek, azonban azt is hozzá kell tennünk, hogy az utóbbi 10 évben a genetikának ezen a területén nem következett be semmilyen konkrét előrelépés. Inkább a molekuláris genetikai kutatás került előtérbe, az eredmények összefoglalását Abrahams és Geschwind (2008), Geschwind és Levitt (2007), Folstein és Rosen-Sheidley (2001) valamint Bachelli és Maestrini (2006) publikációi tartalmazzák.

### Ritka patogén génmutációk

Számos kutatás többször replikált eredményei alapján kijelenthető, hogy az autizmus összefüggésbe hozható olyan ritka patogén genetikai mutációkkal, amelyek a neurexint, a SHANK 3 gént érintik (Persico és Bugeron 2006; Durand et al. 2007; Bourgeron 2007; Geschwind és Levitt 2007; Jamain et al. 2008). Ezek az esetek elenyésző részét magyarázzák meg (1% körül), ezekben az esetekben azonban ezek az autizmus valódi 'kiváltó okai'. A dilemmát az okozza, hogy a fenti génekkel összefüggésbe hozható klinikai képbe ugyan beletartoznak az autisztikus jellemzők is, viszont az értelmi fogyatékosság a domináns. A gének természetesen nem konkrét pszichiátriai kategóriát kódolnak, emellett pleiotropikus (ugyanaz a gén különböző sejtekben különböző szerepet játszhat - a lektor megjegyzése) hatásokra is számítani kell. Mindazonáltal a konkrétumok hiánya miatt megkérdőjelezhető, hogy az eredmények az autizmus spektrumzavar esetek többségéről nyújtanak-e érdemleges információt.

### Kópiaszám eltérések (Copy Number Variation, CNV)

#### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnttktképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

Ma már ki tudjuk mutatni az egészen parányi, szubmikroszkópikus kromoszóma deléciókat és duplikációkat - ezeket kópiaszám eltéréseknek (CNV) hívjuk. Több tanulmány is megmutatta, hogy a CNV-k - különösen azok, ahol kromoszóma deléciót tapasztaltak - nagyjából az autizmussal élő egyének 5%-ánál figyelhetők meg, és ez az arány szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoportoknál (Cook és Scherer 2008; Szatmari et al. 2007; Sebat et al. 2007; Marshall et al.). Az eddigi bizonyítékok arra utalnak, hogy ok-okozati összefüggés van a CNV-k illetve az autizmus és a skizofrénia (Nemzetközi Skizofrénia Konzorcium 2008) valamint a hiperaktivitás-figyelemzavar (ADHD) között, de több fontos kérdést még nem sikerült tisztázni. A legtöbb CNV de novo jelenik meg, vagyis a családon belüli átadás nem magyarázza meg. Öröklött CNV-k esetén vannak olyan családtagok, akiknél megtalálható a CNV, autizmus mégsem jelentkezik náluk, vagyis az okozati összefüggés nem szükségszerűen determináns. Az is meglepő eredmény, hogy a releváns CNV-k sok esetben családról családra is különbözhetnek (Pinto et al. 2010). Azt a kérdést is fel kell tennünk, hogy mi okozza a CNV-k nagyobb gyakoriságát? Az egyik lehetséges ok a magasabb szülői életkor lehet (lásd lejjebb). Ugyanez a kérdés vonatkozik a jelentős kromoszóma eltérésekre is, amelyek az autizmussal élőkénél szintén gyakrabban jelentkeznek, mint a teljes népesség tagjai körében.

#### Teljes genom asszociációs vizsgálatok (GWAS)

Ma már arra is van lehetőség, hogy teljes genom asszociációs vizsgálatot (GWAS) végezzünk, így nem vagyunk konkrét génekre utalva, hogy ezek jelöljék ki, hol érdemes keresni a hajlamért felelős géneket. A GWAS elvégzéséhez hatalmas mintára van szükség, és elkerülhetetlen, hogy az eredmények között sok fals pozitív eredmény legyen (Dodge és Rutter, nyomtatásban). A GWAS legfontosabb előnye, hogy a segítségével új genetikai összefüggéseket lehet azonosítani, igaz, a többtényezős mentális zavarok terén mindezidáig nem sikerült jelentős áttörést elérni ezzel a megközelítéssel. Ráadásul ezekről az autizmusra való hajlamért felelős génekről az derült ki, hogy rendkívül gyenge a hatásuk. Továbbra is kétséges tehát, hogy az eredmények érdemleges választ adnak-e majd a biológiai ok-okozati összefüggésekre.

#### Epigenetika

A közelmúltban egyre nagyobb figyelmet szentelnek annak, hogy a genetikai hatások valójában az epigenetika számlájára írhatók és nem a megváltozott génszekvenciák okozzák. Az epigenetika olyan neuro-kémiai változásokat jelent, amelyek befolyásolják a génkifejeződést (Meaney 2010). A génkifejeződés kétrétű: egyrészt szövet-specifikus, másrészt fejlődési fázis specifikus. A DNS számos elemét érinti, vannak véletlen hatások, valamint környezeti hatások is. Egyelőre kevés bizonyíték áll a rendelkezésünkre arról, hogy epigenetikai mechanizmusok szerepet játszanak-e az autizmus kialakulásában. Pillanatnyilag annyit állíthatunk, hogy a szerepük mindeddig tisztázatlan (Gregory et al. 2009).

#### Miért nem szűnik meg az autizmus?

Közismert tény, hogy mind az autizmus, mind a skizofrénia esetében markánsan alacsonyabb termékenység (szaporodási képesség) figyelhető meg. Akkor miért nem "hal ki" az autizmus? Miért marad fenn továbbra is a népességben? (Uher 2009). Jelenleg nem áll rendelkezésünkre meggyőző válasz. Az eddigi kutatások arra utalnak, hogy mind az autizmust, mind a skizofréniát

#### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.

Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235

[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)

Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04

Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

kiváltó genetikai hatások tartalmazhatnak olyan mechanizmusokat is, amelyek eltérnek a többi mentális zavar mechanizmusától (és lehetséges, hogy ebben jelentősebb szerepet játszanak a patogén génmutációk vagy CNV-k - lásd fent).

Miért nem sikerült mostanáig azonosítani azokat a géneket, amelyek az autizmusra való hajlamért felelnek?

Ahogy korábban már említettük, az iker- és családvizsgálatok következetesen megmutatták, hogy az autizmus örökletességi meghatározója rendkívül magas (nagyjából 90%-os). Akkor mégis, miért olyan nehéz megtalálni azokat a konkrét géneket, amelyek ezért felelnek? Még azt sem igazán tudjuk, hogy erre a kérdésre hogyan feleljünk. Túlmenően a genetikai heterogenitáson és azon a tényen, hogy az egyes gének hatása önmagában véve pedig elég kicsi, a válasz valószínűleg az epigenetikában, vagy a gén-környezeti kölcsönhatásokban, vagy akár a gének közötti szinergikus hatásokban rejlik.

11

## Környezeti hatások

MMR oltás és a thiomersal

Megjelentek olyan állítások, hogy a kombinált kanyaró-mumpsz-rubeola (MMR) védőoltás vagy a thiomersal (egyes vakcinákban használt higanytartalmú tartósítószer), vagy mind a kettő felelős az autizmus-járványért. Ami az MMR oltást illeti, az epidemiológiai kutatások következetesen cáfolták ezt az állítást (Rutter 2008). Ennél is döntőbb jelentőségű Japán példája, ahol az MMR vakcinát teljesen kivonták a forgalomból, a diagnosztizált autizmus esetek gyakoriságának növekedésére azonban ez a lépés semmilyen hatással nem volt (Honda et al. 2005). Ezen túlmenően, gondos vizsgálatokkal azt is kimutatták, hogy a szövettani eredményekben tévesen azonosították a kanyaró vírust (Baird et al. 2008b; Hornig et al. 2008; D'Souza et al. 2006; Afzal et al. 2006). A thiomersal esete kicsit bonyolultabb, mivel azt a tényt nehéz lenne megkérdőjelezni, hogy a higany idegméreg (neurotoxin). Ugyanakkor a fentivel megegyező típusú epidemiológiai kutatásnak sem sikerült megerősítenie azt a feltevést, hogy ez a tartósítószer a felelős az autizmus-járványért. Skandináviában még ennél is kézzelfoghatóbb eredmény született, mivel már akkor betiltották a thiomersal használatát a védőoltásokban, amikor még szerte a világon használatban voltak. Aligha megkérdőjelezhető bizonyítékkal cáfolták az állítólagos 'járványra' vonatkozó feltételezést (Atadóttir et al. 2007). Egy szélesebb körű kutatásban vizsgálták egyrészt a higany toxicitásának emberekre gyakorolt hatását, másrészt többféle módszerrel a thiomersal vélelmezett hatásait. Ami a thiomersal hatását illeti, ezek eddig következetesen negatív eredménnyel jártak (különösen az autizmus kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezőként), ugyanakkor az is világossá vált, hogy mérsékelten megemelt dózisban már számottevő hatása lehet a higany toxicitásának.

Magasabb szülői életkor

Replikált eredmények támasztják alá, hogy az idősebb apák gyerekei között magasabb az autizmus aránya (Reichenberg et al. 2006; Croen et al. 2007; Cantor et al. 2007). Kevésbé

### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnttktképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

biztosan tudjuk, de feltételezhetően ugyanez az összefüggés az idősebb anyákra is igaz. A jelenség magyarázatának háttérében az állhat, hogy idősebb apa esetén a sokkal nagyobb számú sejtosztódás miatt nagyobb a genetikai mutáció előfordulásának valószínűsége. Embereknél ezt az összefüggést még elenyésző mértékben kutatták, úgyhogy nem lehetünk biztosak afelől, hogy pontosan ez a mechanizmus áll a háttérben. Arról is keveset tudunk, hogy az apa idősebb kora milyen hatással van más mentális zavarok kialakulására - a skizofréniát leszámítva, erre vonatkozóan egy meta-analízis arra a következtetésre jutott, hogy az apa idősebb kora növeli a skizofréria előfordulásának a kockázatát az utódnál (Wohl és Gorwood 2007).

### Bevándorló anyák

Már több tanulmány is született arról, hogy a bevándorló anyák (pl. Keen et al. 2010) gyermekeinél nagyobb az autizmus kockázata. Korábbi tanulmányok is vizsgálták már, hogy a bevándorlók körében magasabb-e az autizmus előfordulási aránya (lásd Fombonne 2005). Az eredmények nem voltak következetesek és többségük nem támasztotta alá ezt a feltételezést. Az újabb kutatások konkrétan a bevándorló anyára mint tényezőre koncentrálnak, és ezeknél akadnak pozitív eredmények. Ezzel együtt, a rendelkezésre álló bizonyítékok szórványos és gyenge hatást mutatnak, ráadásul azt továbbra sem tudjuk, hogy amikor fennáll az összefüggés, akkor valóban ok-okozati összefüggésről van-e szó. Ha valóban okozati összefüggésről van szó, azt akkor sem tudjuk, hogy pontosan milyen mechanizmus felelős a hatásért.

### Egyéb születés előtti vagy a születést követő korai hatások

Azt már bebizonyították, hogy az autizmus spektrum zavar (ASD) kialakulásában több tényező is szerepet játszik. E jellegének köszönhetően viszont valószínűnek tűnik, hogy az okok között a környezeti tényezők is szerepet játszanak. Ha hosszú távon emelkedik az ASD diagnózisok száma, és ez egyben az előfordulási gyakoriság valós emelkedését is jelenti - ez mindaddig tisztázatlan - akkor az szintén arra utalna, hogy a környezeti tényezők is szerepet játszanak. A feltételezés ellenőrzéséhez rendkívül nagy mintán végzett prospektív longitudinális vizsgálatra lenne szükség, amely már a terhesség idején elkezdődik és megfelelő biológiai tényezőket vizsgál. A norvég anya és baba vizsgálat (MoBa) jó példa egy ilyen kutatásra, amelyben nagyjából 100 ezer gyermeket vizsgálnak (Magnus et al. 2006; Roooonningen et al. 2006; Stoltenberg et al. 2010).

### Pszichológiai terápiák

Az utóbbi 3 év során a pszichológiai kezelések tapasztalatai nem járultak hozzá jelentős mértékben az autizmussal kapcsolatos ismereteink elmélyítéséhez. Ugyanakkor továbbra is heves vita övezi, hogy a rendkívül intenzív, nagyon korai viselkedéses terápia "gyógyuláshoz" vezethet-e. Azt senki nem vonja kétségbe, hogy a viselkedéses terápia eredményes lehet (Medical Research Council 2001; National Research Council 2001), ugyanakkor azt is tudjuk, hogy néha jelentős spontán fejlődés figyelhető meg a működés terén akkor is, ha a gyermek nem vett részt korai fejlesztésben. Hogy teljes gyógyulás bekövetkezhet-e, az már jóval kétségesebb (Helt et al. 2008). Azt is meg kell említenünk, hogy a rendkívül intenzív - egyes esetekben több, mint 2 éven át heti 40 órában zajló - korai fejlesztés szükségességét hangsúlyozó állítás továbbra is erősen

#### Fogyatékos Személyek Esélyegyenlőségéért Közhasznú Nonprofit Kft

Cím: H-1071 Budapest, Damjanich utca 4.  
Telefon: 06 1 450 3230 • Telefax: 06 1 450 3235  
[www.fszk.hu](http://www.fszk.hu)  
Felnőttképzési nyilvántartási szám: 01-0849-04  
Intézményi Akkreditációs Lajstromszám: AL-2057



Európai Unió

megkérdőjelezhető (Howlin 2003, 2005). Az újdonságot igazából a gondosan előkészített randomizált kontrollált vizsgálatok jelentették, amelyek számos alkalommal stabilabb bizonyítékkal szolgáltak.

A már lezárult vizsgálatok közül is talán a legjobb adatokkal egy, a korai intenzív viselkedéses intervenciót vizsgáló fontos új randomizált kontrollált vizsgálat szolgált (Dawson et al. 2009). Az eredmények azt mutatták, hogy az IQ szintben a kontrollcsoporthoz képest szignifikáns (igaz mérsékelt) javulást lehetett megfigyelni. Mégsem tudjuk, hogy ez pontosan mit is jelent, mivel a terápia megkezdése után 12 hónappal - a Vineland-skálával mért - szociális működés terén nem volt tapasztalható javulás. Ezen kívül az eredmények egyértelműen azt tükrözték, hogy a kezelés semmilyen hatással nem volt az autizmus főbb megnyilvánulási formáira, amit ADOS-szal - Autizmus Diagnosztikus Obszervációs Sémával - mértek fel. Vagyis ebből az következik, hogy a vizsgálat eredménye semmiképpen nem támasztja alá Lovaas állítását (Lovaas 1987; McEachin et al 1993), miszerint a korai beavatkozás hatalmas előnyökkel jár és jelentős szerepet játszik a felépülésben.

Szintén újdonságnak számítanak azok a kezelési módszerek, amelyek a szülők érzékenységére és fogékonyságára összpontosítanak. A Green et al. (2010) által végzett randomizált kontrollált vizsgálat kiváló példa arra, hogyan kell egy ilyen vizsgálatot elvégezni. Az eredmények ígéretesek, mivel szignifikáns és jelentős pozitív változást tapasztaltak a szülői érzékenység/fogékonyság terén, ugyanakkor csalódást okoztak, mivel - a kontrollcsoporthoz képest - csupán rendkívül csekély mértékű javulást értek el velük az autizmusra jellemző megnyilvánulási formák terén.

#### Következtetések

Ha visszatekintünk az utóbbi 50 évre, akkor (Feinstein 2010) egyértelműen kijelenthetjük, hogy az autizmus természetére vonatkozó ismereteink többféle szempontból is jelentős átalakuláson mentek keresztül. Az sem lebecsülendő eredmény, hogy az utóbbi néhány év során jelentős mértékben sikerült bővíteni az autizmussal kapcsolatos tudásunkat. Rengeteg fontos felismerés és megállapítás született, voltak közöttük kifejezetten váratlan és meglepő eredmények is, ugyanakkor több alapvető fontosságú kérdés továbbra is megválaszolatlan. Ha előretekintünk egy pár évet, akkor komoly fejleményekre számíthatunk, a megelőzés és a gyógymód megtalálása azonban továbbra is kérdéses marad.



## Referenciák

- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nature Review: Genetics*, 9, 341–355.
- Afzal, M. A., Ozoemena, L. C., O'Hare, A., Kidger, K. A., Bentley, M. L., & Minor, P. D. (2006). Absence of detectable measles virus genome sequence in blood of autistic children who have had their MMR vaccination during the routine childhood immunization schedule of UK. *Journal of Medical Virology*, 78, 623–630.
- Asperger, H. (1944). Die 'Autistischen Psychopathen' im Kindesalter [Trans. 'Autistic psychopathy' in childhood]. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117, 76–136.
- Atladóttir, H. O., Parner, E. T., Schendel, D., Dalsgaard, S., Thomsen, P. H., & Thorsen, P. (2007). Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: A Danish cohort study. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 161, 193–198.
- Bacchelli, A., & Maestrini, E. (2006). Autism spectrum disorders: Molecular genetic advances. *American Journal of Medical Genetics C. Seminars in Medical Genetics*, 142, 13–23.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, F. Y., et al. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63–77.
- Bailey, A., Palferman, S., Heavey, L., & Le Couteur, A. (1998). Autism: The phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 369–392.
- Bailey, A., & Parr, J. (2003). Implications of the broader phenotype for concepts of autism. In G. Bock & J. Goode (Eds.), *Autism: Neural basis and treatment possibilities* (pp 26–36). Chichester, UK: Wiley.
- Baird, G., Charman, T., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., et al. (2008a). Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum. *The SNAP Study, Journal of Autism & Developmental Disorders*, 38, 1827–1836.
- Baird, G., Pickles, A., Simonoff, E., Charman, T., Sullivan, P., Chandler, S., et al. (2008b). Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 93, 832–837.
- Berument, S. K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., & Bailey, A. (1999). Autism screening questionnaire: Diagnostic validity. *British Journal of Psychiatry*, 175, 444–445.
- Bolton, P. F., Carcani-Rathwell, I., Hutton, J., Goode, S., Howlin, P., & Rutter, M. L. (in press). Features and correlates of epilepsy in autism. *British Journal of Psychiatry*.
- Bourgeron, T. (2007). The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72, 645–654.
- Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Roberts, W., Szatmari, P., Rombough, V., et al. (2007). A prospective cases series of high-risk infants who developed autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 12–24.
- Buitelaar, J. K. (2003). Why have drug treatments been so disappointing? In G. Bock & J. Goode (Eds.), *Autism: Neural basis and treatment possibilities* (pp. 235–249). Chichester, UK: Wiley.
- Cantor, R. M., Yoon, J. L., Fuur, J., & Lajonchere, C. M. (2007). Paternal age and autism are associated in a family-based sample. *Molecular Psychiatry*, 12, 419–423.
- Cook, E. H., & Scherer, S. W. (2008). Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*, 455(7215), 919–923.
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first

- year of life in autism. *Journal of the American Medical Association*, 290, 337–344.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C., Redcay, E., Buckwalter, J., Kennedy, D., et al. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56, 399–413.
- Croen, L. A., Najjar, D. V., Fireman, B., & Grether, J. K. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 161, 334–340.
- D’Souza, Y., Fombonne, E., & Ward, B. J. (2006). No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 118, 1664–2608.
- Dawson, G., Estes, A., Munson, J., Schellenberg, G., Bernier, R., Abott, R., et al. (2007). Quantitative assessment of autism symptom-related traits in probands and parents: Broader phenotype autism symptom scale. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 523–536.
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., et al. (2009). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: The early start Denver model. *Pediatrics*, 125, 17–23.
- Dietz, C., Swinkels, S., van Daalen, E., van Engeland, H., & Buitelaar, J. K. (2006). Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14–15 months. II. Population screening with the early screening of autistic traits questionnaire (ESAT): Design and general findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 713–722.
- Dodge, K. A., & Rutter, M. (Eds.). (in press). *Gene–environment interactions in developmental psychopathology: So what?* New York: Guilford Press.
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockman, J., Chaste, P., Faucherau, F., et al. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39, 25–27.
- Elsabbagh, M., & Johnson, M. H. (2010). Getting answers from babies about autism. *Trends Cognitive Science*, 4, 81–87.
- Feinstein, A. (2010). *A history of autism: Conversations with the pioneers*. Chichester, UK: Wiley Blackwell.
- Folstein, S. E., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews: Genetics*, 2, 943–955.
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297–321.
- Fombonne, E. (2005). Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp 62–63). Hoboken, NJ: Wiley.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*. Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Frith, U. (2003). *Autism: Explaining the enigma* (2nd ed.). Oxford: Blackwell.
- Frith, C., & Frith, U. (2008). What can we learn from structural and functional brain imaging? In M. Rutter, D. Bishop, D. Pine, S. Scott, J. Stevenson, E. Taylor, & A. Thapar (Eds.), *Rutter’s child and adolescent psychiatry* (5th ed., pp. 134–144). Massachusetts, USA: Blackwell Publishing.
- Geschwind, D. H., & Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 103–111.
- Gotham, K., Risi, S., Pickles, A., & Lord, C. (2007). The autism diagnostic observation schedule: Revised algorithms for improved diagnostic validity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*

- Disorders*, 37, 613–627.
- Goulden, K. J., Shinnar, S., Koller, H., Katz, M., & Richardson, S. A. (1991). Epilepsy in children with mental retardation: A cohort study. *Epilepsia*, 32, 690–697.
- Green, J., Charman, T., McConachie, H., Aldred, C., Slonims, V., Howlin, P., et al. (2010). Parent-mediated communication- focused treatment in children with autism (PACT): A randomized controlled trial. *The Lancet*, 375, 2152–2160.
- Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., Johnson, J., Bisocho, D., Markunas, C. A., et al. (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine*, 7, 62. doi:10.1186/1741-7015-7-62.
- Happé, F. (2003). Cognition in autism: One deficit or many? Autism: Neural basis and treatment possibilities. *Novartis Foundation Symposium*, 251, 198–212.
- Happé, F. (2005). The weak central coherence account of autism. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 640–649). Hoboken, NJ: Wiley.
- Happé, F., & Ronald, A. (2008). The 'fractionable autism triad': A review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research. *Neuropsychological Review*, 18(4), 287–304.
- Helt, M., Kelley, E., Kinsbourne, M., Pandey, J., Boorstein, H., Herbert, M., et al. (2008). Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsychology Review*, 18, 339–366.
- Hermelin, B. (2001). *Bright splinters of the mind*. London, UK: Jessica Kingsley Publishers.
- Honda, H., Shimizu, Y., & Rutter, M. (2005). No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 572–579.
- Hornig, M., Brieses, T., Buie, T., Mauman, M. L., Lauwers, G., Siemetzki, U., et al. (2008). Lack of association between measles virus vaccine and autism with enteropathy: A case-control study. *PLoS One*, 3, e3140.
- Howlin, P. (2003). Can early interventions alter the course of autism? In G. Bock & J. Goode (Eds.), *Autism: Neural basis and treatment possibilities* (pp. 250–265). Chichester, UK: Wiley.
- Howlin, P. (2005). The effectiveness of interventions for children with autism. *Journal of Neural Transmission (Supplementum)*, 69, 101–119.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcomes for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 212–229.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2010). Savant skills in autism: Psychometric approaches and parental reports. In F. Happé & U. Frith (Eds.), *Autism and talent* (pp. 13–24). Oxford: University Press.
- Hutton, J., Goode, S., Murphy, M., Le Couteur, A., & Rutter, M. (2008). New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism*, 12(4), 373–390.
- International Schizophrenia Consortium. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455, 237–241.
- Jamain, S., Radyushkin, K., Hammerschmidt, K., Granon, S., Boretius, S., Varoqueaux, F., et al. (2008). Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 5, 1710–1715.
- Kanner, L. (1971). Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1, 119–145.

- Keen, D. V., Reid, F. D., & Arnone, D. (2010). Autism, ethnicity and maternal immigration. *British Journal of Psychiatry*, 196, 274–281.
- Keller, F., & Persico, A. M. (2003). The neurobiological context of autism. *Molecular Neurobiology*, 28, 1–22.
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R. T., & Volkmar, F. (2005). The enactive mind—from actions to cognition: Lessons from autism. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 682–703). Hoboken, NJ: Wiley.
- Lam, K. S. L., Bodfish, J. W., & Piven, J. (2008). Evidence for three subtypes of repetitive behaviour in autism that differ in familiarity and association with other symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 1193–1200.
- Landa, R., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 64, 853–864.
- Le Couteur, A., Bailey, A. J., Goode, S., Pickles, A., Robertson, S., Gottesman, I., et al. (1996). A broader phenotype of autism: The clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 785–801.
- Losh, M., Childress, D., Lam, K., & Piven, J. (2008). Defining key features of the broad autism phenotype: A comparison across parents of multiple- and single-incidence autism families. *American Journal of Medical Genetics B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 424–433.
- Lovaas, O. I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 3–9.
- Magnus, P., Irgens, L. M., Haug, K., Nystad, W., Skjaerven, R., Stoltenberg, C., et al. (2006). Cohort profile: The Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *International Journal of Epidemiology*, 35, 1146–1150.
- Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., et al. (2008). Structural variations of chromosomes in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, 82(2), 477–488.
- McEachin, J. J., Smith, T., & Lovaas, O. I. (1993). Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *American Journal of Mental Retardation*, 97, 359–372.
- Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene environment interactions. *Child Development*, 81, 41–79.
- Medical Research Council. (2001). *MRC review of autism research: Epidemiology and causes*. London: MRC.
- Mundy, P., & Burnette, C. (2005). Joint attention and neurodevelopmental models of autism. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 650–681). Hoboken, NJ: Wiley.
- National Research Council. (2001). *Educating children with autism. Committee on educational interventions for children with autism*. Washington, DC: National Academy Press.
- O'Connor, N., & Hermelin, B. (1998). Annotation: Low intelligence and special abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 391–396.
- Ozonoff, S., South, M., & Provencal, S. (2005). Executive functions. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 606–627). Hoboken, NJ: Wiley.



- Palmen, S. J., & van Engeland, H. (2004). Review on structural neuroimaging findings in autism. *Journal of Neural Transmission*, *111*, 903–929.
- Parr, J. R., Le Couteur, A., Baird, G., Rutter, M., Pickles, A., Fombonne, E., et al. (in press). Early developmental regression in autism spectrum disorder: Evidence from an international multiplex sample. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. doi:10.1007/s10803-010-1055-2
- Persico, A., & Bugeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: Genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neuroscience*, *29*, 349–358.
- Pickles, A., Bolton, P., Macdonald, H., Bailey, A., Le Couteur, A., Sim, C. H., et al. (1995). Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A family history study of autism. *American Journal of Human Genetics*, *57*, 717–726.
- Pickles, A., Simonoff, E., Conti-Ramsden, G., Falcaro, M., Simkin, Z., Charman, T., et al. (2009). Loss of language in early development of autism and specific language impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50*, 843–852.
- Pickles, A., Starr, E., Kazak, S., Bolton, P., Papanikolaou, K., Bailey, A., et al. (2000). Variable expression of the autism broader phenotype: Findings from extended pedigrees. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *41*, 491–502.
- Pinto, D., Pagnamenta, A. T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., et al. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, *466*, 368–372.
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., Haveramp, S., Andreasen, N. C., & Palmer, P. (1995). An MRI study of brain size in autism. *American Journal of Psychiatry*, *152*, 1145–1149.
- Redcay, E., & Courchesne, E. (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biological Psychiatry*, *58*, 1–9.
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., et al. (2006). Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry*, *63*, 1026–1032.
- Ronald, A., Happe, F., & Plomin, R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviors characteristic of autism. *Developmental Science*, *8*, 444–458.
- Rønningen, A., Paltiel, L., Meltzer, H. M., Nordhagen, R., Lie, K. K., Hovengen, R., et al. (2006). The biobank of the Norwegian mother and child cohort study: A resource for the next 100 years. *European Journal of Epidemiology*, *21*, 619–625.
- Rutter, M. (1970). Autistic children: Infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry*, *2*, 435–450.
- Rutter, M. (2003). *Roots of mental illness* (pp. 11–21). New York: The New York Academy of Sciences.
- Rutter, M. (2005a). Incidence of autism spectrum disorders: Changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*, *94*, 2–15.
- Rutter, M. (2005b). Genetic influences and autism. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 425–452). Hoboken, NJ: Wiley.
- Rutter, M. (2008). *Thimerosal vaccine litigation*. Report to US vaccine court 2008.
- Rutter, M. (in press). Child psychiatric diagnosis and classification: Concept, findings, challenges & potential. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.
- Rutter, M., & Bailey, A. (1993). Thinking and relationships: Mind and brain. In S. Baron-Cohen, H. Tager-Flusberg, & D. Cohen (Eds.), *Understanding other minds: Perspectives from*



- autism* (pp. 481–505). New York: Oxford University Press.
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., & Le Couteur, A. (1994). Autism and known medical conditions: Myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *35*, 311–322.
- Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. (2003). *The social communication questionnaire. Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. J. (Eds.). (2010). Deprivation-specific psychological patterns: Effects of institutional deprivation. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, *75*:1. Serial no. 295.
- Scahill, L., & Martin, A. (2005). Psychopharmacology. In F. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. Cohen (Eds.), *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (pp. 1102–1117). Hoboken, NJ: Wiley.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., et al. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, *316*(58223), 445–449.
- Stoltenberg, C., Schjølberg, S., Bresnahan, M., Hornig, M., Hirtz, C., et al. (2010). The autism birth cohort: A paradigm for gene-environment-timing research. *Molecular Psychiatry*, *15*, 676–680.
- Szatmari, P., Bryson, S., Duku, E., Vaccarella, L., Zwaigenbaum, L., Bennett, T., et al. (2009). Similar developmental trajectory in autism and Asperger syndrome: From early childhood to adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50*, 1459–1467.
- Szatmari, P., Paterson, A. D., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Brian, J., Liu, X.-Q., et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, *39*(3), 319–328.
- Treffert, D. A. (2010). The savant syndrome: An extraordinary condition. A synopsis: Past, present, future. In F. Happé & U. Frith (Eds.), *Autism and talent* (pp. 1–12). New York: Oxford University Press.
- Uher, R. (2009). The role of genetic variation in the causation of mental illness: An evolution-informed framework. *Molecular Psychiatry*, *14*, 1072–1082.
- Volkmar, F. R., & Nelson, D. S. (1990). Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *29*(1), 127–129.
- Werner, E., & Dawson, G. (2005). Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 889–895.
- Williams, N. M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., et al. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *Lancet*, *376*, 1401–1408.
- Wohl, M., & Gorwood, P. (2007). Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry*, *22*, 22–26.
- Woodhouse, W., Bailey, A., Rutter, M., Bolton, P., Baird, G., & Le Couteur, A. (1996). Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 785–801.
- Yirmiya, N., & Charman, T. (2010). The prodrome of autism: Early behavioural and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *5*, 432–458.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *23*, 143–152.