

OTİZM GENETİĞİ *

Adnan YÜKSEL

Background and Design.- Autism is a complex neurodevelopmental disorder. Etiology has not been clearly noticed up to date. Although some types of autism are hereditary on their own or as part of genetic syndrome, the others emerge from environmental factors

Family and twin studies have shown that genetic factors are significant in the disease's etiology. The disease was noticed to show both locus and allelic heterogeneity. The researches offered the most evidence for combined many additive genes and environmental factors in absence of major gene effect. This suggested a multifactorial threshold model.

Today various studies (chromosome anomalies, genetic linkage analysis, association studies) on autism are being done to notice the sensitive genes. Up to date a number of both structural and numerical chromosome anomalies have been reported. Due to the fact that patient selection criteria were different, different genetic markers were used and map and statistic analysis were changeable, the results varied. Nevertheless maximum Lod score in 2, 3, 7, 11, 15, 17 and X chromosomes was found significant. Intensive studies are done on following genes, GAT1 and OXTR on chromosome 3, FOXP2,WNT2,RELN,HOXA1 and HOXB1 on chromosome 7, HRAS on chromosome 11, GABRB3, GABRA5, GABRG3, UBE3A and ATP10C on chromosome 15, 5-HTT on chromosome 17, MeCP2, NLGN3 and NLG4 on chromosome X.

Yüksel A. Genetics of autism. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 35-41.

Otizm, sosyal etkileşimde bozukluk, dil, konuşma ve sözel olmayan iletişiminde gerilik ile birlikte tekrarlayıcı ve stereotipik hareketler ile karakterize MSS'nin gelişimsel bir bozukluğudur.¹⁻⁴ Otizm, kronik bir bozukluktur, yaşam boyu sürer, yaşla ve olgunlaşma ile semptomların görünüm ve şiddetinde değişiklik görülür. Günümüze kadar etiyojisi tam olarak saptanamamıştır.^{5,6}

Bu makalede, otizm genetik bir hastalık mı, genetik bir hastalık ise hangi kalıtım tipine uygunluk göstermektedir, etiyojisi de genetiğin yeri ne orandadır, otizmde genetik ve genetik olmayan risk faktörleri nelerdir, otistik çocuklarda bulunan kromozom anomalileri ne anlama gelmektedir, yapılan moleküler çalışmalar ve bulunan aday genler nelerdir sorularına yanıt aranacaktır.

Kanner, 1943 yılında otizmi doğumsal bir hastalık olarak tanımlamış, 1956 yılında ise arkadaşısı Eisenberg ile birlikte otizmin anormal çocuk bakımına bir reaksiyon olarak ortaya çıktığını bildirmiştir.^{7,8} Yani çocuğun emosyonel ihtiyaçlarına yanıt vermeyen soğuk anne

çocuklarında meydana geldiği şeklinde fikrini değiştirmiştir. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu durumu kanıtlayan bir sonuca ulaşamamıştır. 1960-80 yıllarında biyolojik teori otizmin etiyojisinde kabul görmüştür. Bu teoride otizmin bilinen tıbbi bir hastalık veya doğum travması sonucu ortaya çıktığı kabul edilmiştir. Bu hastalarda mental gerilik ve epilepsinin yüksek sıklıkta görülmesi biyolojik temelli bir hastalık olduğuna kanıt sayılmış, otizmin MSS etkileyen bir veya daha fazla faktörün sebep olduğu bir davranış sendromu olduğu görüşü hakim olmuştur. Son yirmi yıldan beri ise altta yatan biyolojik ve psikolojik olaylarda göz ardı edilmeksizin etiyojide spesifik genetik faktörlerin rolünün büyük olduğu kabul edilmektedir. Otizmin etiyojisinin anlaşılması için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda otizmin kompleks bir etiyojisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo I).

Otizmin bazı genetik hastalıklar ile ilişkili olduğu görülmüştür. Otistik hastaların %10-15'inde çeşitli genetik hastalıklar saptanmıştır⁹ (Tablo II). Frajil X sendromu ve Tüberöz Skleroz hastalığı otizmle ilişkili en önemli genetik

* *Anahtar Kelimeler:* Otizm, genetik; *Key Words:* Autism,genetics; *Alındığı Tarih:* 14 Ocak 2004; Prof. Dr. Adnan Yüksel: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Genetik ve Teratoloji, Araştırma ve Uygulama Merkezi (GETAM) Cerrahpaşa, İstanbul; *Yazışma Adresi (Address):* Yeşilyurt Cad: Bora Sitesi Ünal Apt. No: 12/6 Florya, İstanbul.

<http://www.cff.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s1/051d1.pdf>

Tablo I. Etiyolojik faktörler

Genetik hastalıklar
Natal faktörler
Nöroanatomik faktörler
Nörokimyasal faktörler
İmmün faktörler
Genetik faktörler
Çevre faktörleri

Tablo II. Otizmin görüldüğü genetik hastalıklar

Frajil X sendromu
Tüberoz Skleroz
Fenil ketonüri
Williams sendromu
Cornelia de Lange sendromu
Joubert sendromu
Moebius sendromu
Smitt-Lemli-Opitz sendromu
Nörofibromatozis
Sotos sendromu
Hipomelanozis ito
Aarskog sendromu

hastalıklardır.¹⁰ Frajil X sendromu, X kromozomunun uzun kolunun distalinde frajil bir bölgede yer almasından dolayı bu ismi almıştır. Üçlü trinükleotid tekrar artışının görüldüğü dinamik mutasyon hastalığıdır. Hastalık durumunda Xq27.3 de lokalize FMR1 geninin 5' uçundaki tekrarlayan CGG dizi sayısı 200'ün üzerine çıkmaktadır. Genin promotor bölgesinin metilasyonundan dolayı gen bloke olmaktadır. Otizmliler hastaların %1-3'de görülmektedir. Hastalığın karakteristik fizik ve davranış bulguları vardır. Mental gerilik en önemli bulgudur. Makrosefali, ince ve uzun yüz, geniş ve belirgin kulaklar, büyük testis, eklemlerde hiperestansibilite önemli fizik bulgulardır. Ayrıca göz kontağı kuramama, kısa dikkat süresi, hiperaktivite, dokunmaya aşırı tepki, el çırpma, el ısırma gibi tipik davranış bulguları vardır. Otizmliler hastalarda sık karşılaşılan diğer bir hastalık ise Tüberoz Sklerozdur. Değişken fenotipik özellikler gösteren otozomal dominant

bir hastalıktır. TSC1 (9q34) ve TSC2(16p13.3) genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Otistik hastaların %0.8-3'de görülmektedir. Konvülziyon (infantil spazm), kortikal tüberler, hipomelanotik maküller, retinal nodüler hamartom, rabdomyom, tırnak fibromları, renal anjiomyolipom, subependimal astrositom hastalığın önemli bulgularıdır. Son yıllarda otizm prevalansında artış, kalıtsal olmayan risk faktörlerinin üzerinde önemli tartışma başlatmıştır. Yapılan çalışmalarda bu risk faktörlerinin önemli bir kısmının prenatal dönemde etkili olduğu saptanmıştır.¹¹⁻¹⁵ Prenatal dönemde; maternal infeksiyonların (sifiliz, su çiçeği, herpes, kızamık, influenza gibi), maternal hastalıkların (diabet, venöz trombüs, hipotroidi gibi), intrapartum ilaç kullanımının (thalidomide, valproik asit gibi), genel anestezi ilaçlarının kullanımının, postnatal dönemde de hipoksik iskemik durumların, kafa travmalarının, geçirilen infeksiyonların (herpes, su çiçeği, kızamık, kızamıkcık, kabakulak gibi), kimyasal maddelerin, civa ve thimerosal içeren aşıların kullanımının otizm için risk faktörleri olduğu saptanmıştır.¹⁶⁻¹⁹ Ayrıca doğal killer ve T hücre fonksiyonlarında azalma, immünglobulin düzeylerinde farklılaşma gibi immunolojik faktörlerin, nöropeptit ve nörotropin seviyelerinde farklılaşma, serotonin artışı, endojen opioidlerde (enkefalin, endorfin) ve dopamin düzeylerindeki değişikliklerin ve de başta amigdala ve serebellum olmak üzere hipokampus, singular, parietal lop, beyin sapı, talamus ve frontal lop yapı değişikliklerinin hastalığın gelişmesinde önemli olduğu saptanmıştır.^{21,22}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda olguların çoğunda genetik etiyojisi için önemli deliller saptanmıştır. Bu delillerden birincisi ikiz çalışmalarında monozigot ve dizigot ikizler arasındaki konkordans oranlarında çok büyük farklılık, ikincisi ise kardeşlerdeki tekrarlama riskinin toplum riskine göre oldukça yüksek saptanmasıdır. Bilindiği gibi monozigot (MZ) ikizler genlerin tümünü, dizigot (DZ) ikizler ise genlerin yarısını paylaşmaktadırlar. MZ ikizlerde konkordans oranı %100 ulaştığı zaman olayın tamamen genetik olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda; MZ ve DZ'lerde konkordans oranları oldukça farklı bulunmuştur.²³⁻

²⁵ (Tablo III). Otizmde MZ konkordans oranı %100 olmaması ve de MZ ikizlerde, DZ ikizlere göre konkordans oranının çok yüksek olması hastalığın etiyolojisinde kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Otizmin genetik bir hastalık olabileceğine 2. kanıt aile çalışmalarından gelmektedir. Otizimli hastaların kardeşlerindeki risk %2-6 arasında bulunmuştur. Oranın toplam riskine göre 30-150 kat arttığı saptanmıştır.

Tablo III. İkiz çalışmalarında saptanan konkordans oranları

	n	Konkordans oranı
Folstein (1977)	11 MZ	4 (%36)
	10 DZ	0 (%0)
Ritvo (1985)	23 MZ	22 (%96)
	17 DZ	5 (%30)
Steffenburg (1989)	25 MZ	15 (%60)
	20 DZ	0 (%0)

Otizmin kalıtım modeli hakkında yapılan incelemelerde, araştırmacılar sırası ile babadan erkek çocuğa geçişin olduğunu, daha sonra hastalığın otozomal resesif kalıtım tipine uygunluk gösterdiğini, daha sonrada otozomal dominant kalıtıma uyduğunu, ekspresivite ve penetrans yokluğunun önemli olduğunu bildirmişlerdir.^{1,26,27} Daha sonraki çalışmalarda ise otizmin, çok sayıda genin olaya katılması ve de çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu araştırmaların sonucunda otizmin eşik değerli Mültifaktöryel kompleks genetik bir hastalık olabileceği sonucuna varılmıştır (Tablo IV).

Otizimde duyarlı genlerin saptanması alta yatan patofizyolojinin anlaşılmasında önemli ipuçları sağlayacaktır. Bu amaçla otistik hastalarda, 1-Kromozom anomalilerinin saptanması, 2-İlişki (asosiasyon) çalışmaları, 3-Genetik bağlantı analizleri hastalığın moleküler mekanizmasının ortaya çıkarılmasında önemlidir.^{28,29} Otizmde çok sayıda genin etkilenmiş olması ve her bir genin de kısmi etkisinin bulunması nedeniyle bu genlerin lokalizasyon ve klonlama çalışmaları oldukça güç bir şekilde

ilerlemektedir. Diğer önemli bir zorluk ise aynı klinik bulguları olan birden fazla hastanın bulunduğu ailelerin azlığıdır (%1-3).

Tablo IV. Multifaktöryel kalıtımın özellikleri

- 1- Hastalık belirgin bir şekilde ailevi olmakla beraber Mendelian kalıtım tipine uymamaktadır.
- 2- 1. derece akrabalarındaki risk hastalığın toplumdaki sıklığının kare kökü kadardır, yani toplum riskinden %20-40 kat fazladır.
- 3- Risk 2.derece akrabalarda aniden düşer, fakat daha uzak akrabalarda riskteki azalma daha yavaştır.
- 4- Birden fazla aile bireyi hasta ise tekrarlama riski daha yüksektir.
- 5- Hastalığın ciddiyeti arttıkça tekrarlama riski artmaktadır.
- 6- Hastalık özellikle bir cinsiyette daha fazla görülüyorsa, daha az duyarlı cinsiyetteki hastaların akrabalarında risk daha fazladır.
- 7- Anne baba akraba olduklarında risk artmaktadır.

Kromozom Anomalilerin Saptanması:

Hastalığa predispozan genlerin haritalama ve saptanmasında özellikle faydalıdır. Bu anomaliler; terminal ve interstisyel delesyon, dengeli ve dengesiz translokasyonlar, inversiyonlar, markır kromozomlar, kromozom sayı anomalileri şeklindedir.^{30,31} Kromozom 14 ve 20 dışında tüm kromozomlarda çeşitli anomaliler bulunmuştur. Otistik hastalarda %3 oranında kromozom anomalisi saptanmaktadır. Özellikle 15. ve X kromozom anomalileri en sık saptanmıştır.³²⁻³⁵ Bazı olgularda kromozom frajil bölgelerinde sayısal artış ve submikroskopik delesyonlar saptanmıştır. Multipleks otistik ailelerde ise oldukça az sitogenetik anomali bildirilmiştir. Ashley-Koch ve ark. 3 kardeşin, annelerinden kalıtılan 7q da parasentrik inversiyon taşıdıklarını bildirmiştir.³² Bu ailede iki erkek çocukta otizm, kız çocukta ise dil sorunu saptanmıştır. Bu tür aileler aile bağlantı analizi için oldukça yararlı bir grubu oluşturmaktadır. 15. kromozom anomalili otistik hastaların çoğunda mental gerilik ve epilepsi saptanmıştır. En sık 15q11-13 bölgesinin interstisyel duplikasyonu ve delesyonu saptanmıştır. Bu bölge aynı zamanda Prader Willi ve Angelman

sendromları içinde kritik bölgedir. Bu bölgedeki gen özelliklerinin bilinmesi otizm patofizyolojisinin daha iyi bilinmesine neden olacaktır. Normalde her birey bir çift kromozomundan birini anneden diğerini babadan almaktadır. Nadir durumlarda bir çift kromozom yada segmenti aynı ebeveynden kalıtılabilmektedir. Bu duruma Uniparental Dizomi (UPD) denmektedir. Bazı genler kalıtıldıkları ebeveynin cinsiyetine göre mayoz bölünme sırasında baskılanabilmektedir ki bu duruma da Genomik Imprinting denmektedir. Normalde baskılanmış bir gen taşıyan kromozomun eşi, aynı geni aktif olarak taşır, ancak kişi UPD nedeniyle baskılanabilme özelliğine sahip geni yalnızca annesinden veya babasından kalıtılmış ise o gene ait ürün hiç veya iki kat oluşacaktır. İşte otistik davranışlara benzer klinik özellik gösteren Angelman sendromunda paternal UPD durumunda maternal genler hiç olmayacaktır, paternal de baskılandığı için hastalık ortaya çıkmaktadır. Ancak otizmde bu mekanizmanın olabileceği bildirilmesine rağmen henüz ispatlanmamıştır.

İlişki Çalışmaları: Bu çalışmalarda amaç spesifik DNA parçalarının izolasyonudur. Spesifik alellerin, hastalarda şans ile saptanandan daha sık olarak mevcut olup olmadığı belirlenir. Bu amaç ile klonlanmak istenen DNA parçasının oluşturduğu protein bilindiğinde fonksiyonel klonlama, ilgili DNA parçasının oluşturduğu protein bilinmediğinde ise pozisyonel klonlama çalışmaları yapılmaktadır. Pozisyonel klonlamada ilk basamak genetik haritalama tekniklerinden biri (Aile bağlantı çalışmaları, Gen dosaj yöntemi, In situ hibridizasyon, Kromozom ayrımı yöntemi gibi) kullanılarak ilgili genin kromozomal lokalizasyonu saptanmakta daha sonra polimorfik DNA dizileri (flanking DNA markırları) referans noktalar olarak kullanılarak ara DNA parçaları (intervening DNA) fonksiyonel genin bulunup bulunmadığı bakımından incelenmektedir. İlgilenilen genin klonlanması ile bir taraftan hasta kişilerdeki mutasyonlar saptanmakta diğer taraftan nükleotid dizisinin ortaya koyduğu protein dağılımı ve fonksiyonu öğrenilmektedir. Otistik çocuklarda yapılan genetik haritalama çalışmalarında en duyarlı alanın 7q bölgesi olduğu görülmüş-

tür.³⁶⁻³⁸ Bu bölgede yapılan klonlama çalışmaları sonucu RELN, FOXP2, WNT2, HOXA1, HOXB1 genlerinin otizmden sorumlu olabileceği bildirilmiştir.^{39,40} Otistik çocuklarda 2. duyarlı alanın 15 q11-13 bölgesi olduğu saptanmıştır. Bu bölgede GABA reseptör gen kümesi; alfa 5, beta 3, gama 3 reseptör subünite genleri mevcuttur.⁴¹ Ayrıca bu bölgede yer alan UBE3A ve ATP10C genlerinin de sorumlu olduğu bildirilmiştir. Yine bazı otistik hastalarda yapılan çalışmalarda tam kan, trombosit ve idrar serotonin (5-HT) seviyelerinde artış saptanmıştır. Bazı hastalarda ise serotonin reuptake inhibitörleri ile bazı otistik semptomların iyileştiği gösterilmiştir.

Serotonin üzerinden gidilen çalışmalar sonunda, 17. kromozomda yer alan serotonin transporter geni ve serotonin 2A reseptör geni promotör bölge polimorfizmleri ve çeşitli mutasyonlar saptanmıştır.⁴²⁻⁴⁴ Yapılan diğer çalışmalarda 3. kromozomda, GAT ve OXTR geni, X kromozomunda MeCP2, NLG3, NLG4 genlerinin otizmden sorumlu genler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca adenylosuccinate lyase, adenosine deaminase, engrailed 2, HLA bölgesi genleri, HRAS1, mitokondrial lysine tRNA ve NF 1 genleri ile bireysel çalışmalarda bağlantı gösterilmiştir.⁴⁵⁻⁴⁷

Bağlantı Analizleri: Aynı kromozom üzerinde birbirine yakın fakat ayrı ayrı loküslere yerleşmiş iki gen bağlı konumdadır. Bu iki loküsteki genler bağlantı nedeniyle gametlere bağımsız olarak değil de birlikte gitme eğilimi gösterirler. Dolayısı ile bir genin ilgili kromozomdaki yeri biliniyor ise bağlantı gösteren diğer genin bu kromozom üzerindeki yeri de hesaplanabilir. Bu tür çalışmalarda bir aile de birden fazla etkilenmiş olguya ihtiyaç vardır. Eğer hasta iki kardeş şans ile olandan daha fazla oranda bir markırın bir alelini paylaşıyor ise bu loküs bu hastalıkla ilişkilidir denir. Sonuçta iki loküs arasındaki bağlantının varlığı farklı ailelerden gelen bilgilerin hepsi birleştirilerek olasılık hesabı yapılmaktadır (Lod skor). Aile bağlantı çalışmalarında biri markır (kan grupları, enzimler, mikro satellit, mini satellit gibi) olarak kullanılan diğeri söz konusu hastalık için kullanılan iki loküs ele alınmaktadır.

Son yıllarda otizmde duyarlı loküsleri belirlemek amacı ile multipleks ailelerde tüm genom bağlantı çalışmaları başlatılmıştır. Günümüze kadar 6 ayrı çalışma grubu araştırmalarını sürdürmektedir. Bu çalışmaların ilki International Molecular Genetics Study of Autism Consortium (IMGSAC) tarafından yapılmıştır.³⁸ Toplam 99 otizimli ailede 1354 markır ile 6 kromozom bölgesine (4, 7, 10, 16, 19 ve 22) maksimum lod skor 1'den büyük olacak şekilde bağlantı sağlanmıştır. En yüksek bağlantı 7q bölgesinde D7S530 ve D7S684 (Maksimum Lod Scor -MLS-,2.53) markırları ile sağlanmıştır. Daha sonra Paris Autism Research International Sibpair Study grubu tarafından 51 multipleks ailede 264 mikrosatellit markır kullanılarak yapılan çalışmada 11 kromozom (2, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 16, 18, 19 ve X) bölgesinde bağlantı saptanmıştır.⁴⁸ En önemli bağlantı 6q bölgesinde D6S283 (MLS; 2.23) markırı ile sağlanmıştır. Bu çalışmada duyarlı olarak saptanan 2q, 7q, 16p, 19p bölgelerinin IMGSAC ile örtüşmekte olduğu görülmüştür. Yukarıdaki iki grup ile birlikte bu konuda çalışma yapan 6 araştırma grubu günümüze kadar çeşitli kromozom bölgelerinde çeşitli markırlar ile bağlantı sağlamışlardır (Tablo V).

Tablo IV. Otistik hastalarda bağlantı saptanan kromozom bölgeleri ve belirteçler

Kromozom	Markır	MLD
1p	D1S1675	2.15
2q	D2S326	0.5
	D2S364	0.64
6q	D6S261	2.23
7q	D7S684	2.53
13q	D13S800	3
16p	D16S3114	1.51
18q	D18S878	1
19p	D19S226	1.37

Günümüze kadar gerek ilişki, gerekse bağlantı çalışmaları sonucunda Otizmden sorumlu genler konusunda henüz bir birliktelik saptanamamıştır. Bu çalışmalarda farklı genetik markırların kullanılması, istatistik analizlerinin farklı olması, hasta gruplarının farklı olması,

tanı kriterlerinin farklılığı, hastalığın genetik heterojenite göstermesi, genlerin zayıf etki göstermesi birlikteliğin sağlanamamasında çok önemli etkenlerdir.

Hastalık multifaktöryel, kompleks ve genetik heterojenite gösteren bir hastalık olduğu için benzer fenotipli çok sayıda bireyin tutulduğu geniş ailelerin saptanması ve iyi bir klinik sınıflama ile seçilen olgularda yapılacak çalışmalar duyarlı genlerin saptanmasında kolaylık sağlayacak, olay daha ileriye götürülecek ve pek yakında amacına ulaşacaktır.

ÖZET

Otizm merkezi sinir sisteminin gelişimsel bir bozukluğudur. Günümüze kadar etiyojisi tam olarak saptanamamıştır. Otizmin bazı tipleri tek başına veya genetik sendromun bir parçası olarak kalıtsal olmakla birlikte bir kısmı çevresel faktörler ile ortaya çıkmaktadır.

Günümüze kadar yapılan aile ve ikiz çalışmaları hastalığın etiyojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Hastalığın hem lokus hem de allelik heterojenite gösterdiği, kalıtım tipinin ise eşik değerli multifaktöryel kalıtım modeli ile uygunluk gösterdiği saptanmıştır.

Günümüzde otizm genetiğiyle ilgili, kromozom anomalilerinin incelenmesi, ilişki çalışmaları ve genetik bağlantı analiz çalışmaları hızlı bir şekilde devam etmektedir. Otistik olgularda hem yapısal hem de sayısal çok sayıda kromozom anomalisi bildirilmiştir. İlişki ve genetik bağlantı çalışmalarında hasta seçme kriterlerinin farklı olması, farklı genetik markırların kullanılması, genetik harita ve istatistik analizlerinin değişkenliğinden dolayı farklı sonuçlar bulunmuştur. Bununla birlikte 7 kromozom bölgesinde (2, 3, 7, 11, 15, 17, X kromozomları) maksimum Lod skor anlamlı bulunmuştur. Günümüzde otistik hastalarda, kromozom 3'te GAT1 ve OXTR, kromozom 7'de FOXP2, WNT2, RELN, HOXA1 ve HOXB1, kromozom 11'de HRAS, kromozom 15'de GABRB3, GABRA5, GABRG3, UBE3A ve ATP10C, kromozom 17'de 5-HTT, kromozom X'de MeCP2, NLGN3 ve NLGN4 genlerinde

çeşitli değişiklikler saptanmış olup bu genler üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

- Davidovicz HM. Autistic Spectrum Disorder. In: Frank Y. Pediatric Behavioral Neurology CRC Press, Boca Raton, 1996; 73-87.
- Volmar FR, Pauls D. Autism. Lancet 2003; 362: 1133-41.
- Wing L. The autistic spectrum. Lancet 1997; 350: 1761-66.
- Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. Nat Rev Genet 2001; 2: 943-55.
- Lamb JA, Moore J, Bailey A, et al. Monaco AP. Autism: Recent molecular genetic advances. Hum Mol Genet 2000; 9: 861-8.
- Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and Nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. Epi Rev 2002; 24: 137-53.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943; 2: 217-50.
- Kanner L, Eisenberg L. Child psychiatry; mental deficiency. Am J Psychiatry. 1956; 112: 531-4.
- Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: A review of the literature. Dev Med Child Neurol 1996; 38: 191-202.
- Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, et al. Fragile X and autism: A multicenter survey. Am J Med Genet 1986; 23: 341-52.
- Deykin EY, MacMahon B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. Am J Dis Child 1980; 134: 860-4.
- Piven J, Simon J, Chase GA, et al. The etiology of autism: Pre-, peri-, and neonatal factors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32: 1256-63.
- Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, et al. Obstetric complications in autism. Consequences or causes of the condition? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 272-81.
- Mason-Brothers A, Ritvo ER, Pingree C, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Prenatal, perinatal, and postnatal factors. Pediatrics 1990; 86: 514-19.
- Burd L, Severud R, Kerbeshian J, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism. J Perinat Med 1999; 27: 441-50.
- Deykin EY, MacMahon B. Viral exposure and autism. Am J Epidemiol 1979; 109: 628-38.
- Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: Report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. Pediatrics 2001; 107: E84.
- Madsen K, Hvid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002; 347: 1477-82.
- Bernard S, Enayati A, Redwood L, et al. Autism: A novel form of mercury poisoning. Med Hypotheses 2001; 56: 462-71.
- Stromland K, Nordin V, Miller M, et al. Autism in thalidomide embryopathy: A population study. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 351-6.
- Zimmerman AW. The immune system in autism. J Dev Learn Disord 1999; 3: 3-15.
- Nelson KB, Grether JK, Croen LA, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann Neurol 2001; 49: 597-606.
- Folstein S, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. J Child Psychol Psychiatry 1977; 18: 297-321.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, et al. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. Am J Psychiatry 1985; 142: 74-7.
- Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. J Child Psychol Psychiatry 1989; 30: 405-16.
- Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Recurrence risk estimates and genetic counseling. Am J Psychiatry 1989; 146: 1032-6.
- Jorde LB, Hasstedt SJ, Ritvo ER, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, McMahon WM, Petersen B, Jenson WR, Mo A. Complex segregation analysis of autism. Am J Hum Genet. 1991; 49: 932-8.
- Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, et al. Genetics of autism: Overview and new directions. J Autism Dev Disord 1998; 28: 351-68.
- Piven J. The broad autism phenotype: A complementary strategy for molecular genetic studies of autism. Am J Med Genet 2001; 105: 34-5.
- Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. J Autism Dev Disord 1998; 28: 415-25.
- Wassink TH, Piven J, Patil SR. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. Psychiatr Genet 2001; 11: 57-63.
- Ashley-Koch A, Wolpert CM, Menold MM, et al. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. Genomics 1999; 61: 227-36.

33. Bass MP, Menold MM, Wolpert CM, et al. Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenetics* 2000; 2: 219–26
34. Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928–34.
35. Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, et al. Autism and maternally derived aberration of chromosome 15q. *Am J Med Genet* 1998; 76: 327–33.
36. Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 973–82.
37. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 571–8.
38. A genome-wide screen for autism: Strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 570–81.
39. Li J, Tabor HK, Nguyen L, et al. Lack of association between HoxA1 and HoxB1 gene variants and autism in 110 multiplex families. *Am J Med Genet* 2002; 114: 24–30.
40. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 150–9.
41. Martin ER, Menold MM, Wolpert CM, et al. Analysis of linkage disequilibrium in gamma-aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 43–8.
42. Maestrini E, Lai C, Marlow A, et al. Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Am J Med Genet* 1999; 88: 492–6.
43. Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, et al. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet* 2001; 105: 381–6.
44. Persico AM, Militerni R, Bravaccio C, et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *Am J Med Genet* 2000; 96: 123–7.
45. Beyer KS, Blasi F, Bacchelli, Klauch SM, Maestrini R, Poustka A. Mutation analysis of the coding sequence of the MECP2 gene in infantile autism. *Hum Genet* 2002; 111: 305–9
46. Auranen M, Nieminen T, Majuri S, et al. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q, and 22q in Finnish multiplex families. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 320–2.
47. Yonan AL, Alarcon M, Cheng R, Magnusson PK, Spence SJ, Palmer AA, Grunn A, Joo SH, Terwilliger JD, Liu J, Cantor RM, Geschwind DH, Gilliam TC. A genome-wide screen of 345 families for autism-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 886–97
48. Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 805–12.