



BASES BIOLÓGICAS DEL AUTISMO INFANTIL

J. F. NAVARRO HUMANES
Universidad de Málaga

Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre las bases biológicas del autismo infantil, dividiendo el conjunto de investigaciones e hipótesis en seis áreas o bloques: hipótesis y estudios genéticos, bioquímicos, neuroanatomofisiológicos, teoría de la disfunción cerebral del hemisferio izquierdo, hipótesis vírica y factores prenatales y perinatales. Se termina esbozando algunas conclusiones y las líneas futuras de investigación, destacando la idea de que el síndrome autista es, posiblemente, el resultado final de múltiples agentes etiológicos, que incidirían bien de forma aislada (lo que nos permitiría hablar de varios síndromes autistas) o en combinación.

Abstract

A bibliographical review of the literature about the biological bases of infantile autism is carried out. At this point the autism research's can be divided in six main areas: genetic hypothesis and studies, biochemical studies, neuroanatomophysiological studies, theory of cerebral dysfunction of left hemisphere, virical hypothesis and prenatal and perinatal influences. Finally, some conclusions and futures lines of research are outlined, emphasizing the idea of the autistic syndrome like the final outcome of many etiological agents, working either individually or in combination. In the first case, we perhaps could state the existence of more than one autistic syndrome.

Introducción

Desde que Leo Kanner describiera por primera vez el síndrome autista en 1943, se han sucedido numerosos estudios y teorías que, con mayor o menor acierto, han tratado de ofrecer alguna luz sobre los «mecanismos» implicados en la génesis de las manifestaciones clínicas y comportamentales que se ha dado en denominar autismo.

Durante las dos primeras décadas —años cuarenta y cincuenta—, la mayor parte de los trabajos se dirigieron hacia posturas ambientalistas-afectivas, tratando de explicar el síndrome autista sobre la base de determinadas características de personalidad de los padres o sobre anomalías en la interacción padres-hijos, entre otros acercamientos. Sin embargo, pronto se fue viendo que tales hipótesis no podían responder convenientemente de los peculiares comportamientos de los niños autistas, y se produjo un cambio de rumbo en los trabajos, centrándose el interés —sobre todo desde finales de los sesenta— en los aspectos neurobiológicos, merced también a los progresos realizados en las técnicas médicas y de laboratorio.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los estudios e hipótesis biológicos existentes sobre el autismo infantil. Hemos dividido el conjunto de investigaciones en seis bloques; a saber:

teorías y estudios genéticos, bioquímicos, neuroanatomofisiológicos, teoría de la disfunción cerebral del hemisferio izquierdo, hipótesis vírica y factores prenatales y perinatales. Creemos que todas, en conjunto, representan las principales líneas de investigación biológica-experimental llevadas a cabo en este campo.

Estudios e hipótesis genéticas

Ya Kanner (1943) sugirió que el autismo podría ser innato. Desde entonces han aparecido diversas hipótesis que tratan de explicar el trastorno basándose en una posible transmisión genética.

Estudios familiares

Un primer conjunto de evidencias respecto a las posibles influencias genéticas en el autismo infantil procede de los estudios familiares. Folstein y Rutter (1978) presentan algunos datos sobre historias familiares que apoyan un presunto peso genético: «en primer lugar, aunque algunos autores han estimado que sólo un 2 por 100 de los hermanos de autistas

padecen la misma condición, el porcentaje es 50 veces mayor que en la población general. En segundo lugar, aunque las historias familiares de autismo son muy raras, es mucho más común la historia familiar de retraso en el habla, que se da aproximadamente en la cuarta parte de los casos...» (Folstein y Rutter, 1978, pág. 210). Más recientemente, Ritvo y cols. (1985b), tras estudiar a 46 familias con varios casos de autismo, encuentran apoyo a la hipótesis de una herencia autosómica recesiva. Los análisis de segregación realizados por dichos investigadores eran consistentes con un modelo de transmisión recesiva.

Estudios de gemelos

Un segundo grupo de evidencias proviene de los estudios con gemelos (véase cuadro 1). Las principales conclusiones que pueden extraerse de estos trabajos son: a) los resultados son, en parte, compatibles con un modelo de transmisión autosómica recesiva, que predice un 100 por 100 de concordancia en las parejas de gemelos monozigóticos y un 25 por 100 de concordancia en los gemelos dizigóticos; b) en este tipo de trabajos hay que prestar especial atención a varios aspectos metodológicos que no siempre son tenidos en cuenta por los investigadores; en concreto, nos referimos a las posibles deficiencias relativas a los criterios diagnósticos empleados y a la ausencia de determinación de la zigosidad, y c) importancia de los riesgos biológicos en el periodo perinatal, que pueden operar por su cuenta o en combinación con una predisposición genética (Folstein y Rutter, 1977).

CUADRO 1

Estudios de autismo en gemelos (modificado de Ritvo y cols., 1985a)

Autores	Parejas	Parejas concordantes
<i>Monozigóticos</i>		
Bakwin (1954)	1	1
Kamp (1964)	1	0
McQuaid (1975)	1	1
Folstein y Rutter (1977)	9	4
Eshkevari (1979)	1	1
Ritvo y cols. (1985a)	23	22
<i>Dizigóticos</i>		
Ward y Hoddinott (1962)	1	1
Böök y cols. (1963)	1	0
Vaillant (1963)	1	0
Havelokova (1967)	1	0
Kotsopoulos (1976)	1	1
Folstein y Rutter (1977)	4	0
Sloan (1978)	1	0
Ritvo y cols. (1985a)	17	4

Autismo asociado a patologías con alteraciones cromosómicas

La anomalía más comúnmente asociada a los rasgos clínicos del autismo infantil es la que hace referencia a un *cromosoma X frágil* (Brown y cols., 1982; Meryash y cols., 1982; Levitas y cols., 1983; Gillberg, 1983; Bénézech y cols., 1983; August y Lockhart, 1984; Goldfine y cols., 1985). La incidencia del síndrome del X frágil (SXF) en la población se estima que es aproximadamente de 0,92 por 10.000 varones (August y Lockhart, 1984), siendo el rasgo clínico primario el retraso mental.

Así, Meryash y cols. (1982) describen a un niño de seis años con retraso mental, que presentaba un cuadro clínico de autismo. Los estudios cromosómicos revelaron un cariotipo masculino con aproximadamente el 11 por 100 de las células conteniendo una zona frágil en el cromosoma X. Por otro lado, Gillberg (1983) describe los casos de tres sujetos autistas trillizos, que mostraban los rasgos característicos del SXF. Los sujetos presentaban entre el 8 y el 12 por 100 de las células con una zona frágil en el cromosoma X. La madre y la hermana de los sujetos también presentaban un elevado número de células X frágiles positivas. Por último, August y Lockhart (1984) presentaron los informes de dos hermanos varones diagnosticados de autismo infantil, con una zona frágil en el cromosoma X. Los autores sugieren la idea de que la identificación de un cromosoma X frágil en familias en las que existen varios casos de autismo es intrigante, y sugiere un factor genético que puede estar etiológicamente enlazado con un subgrupo de individuos autistas.

A pesar de los datos anteriores, sería erróneo considerar el cromosoma X frágil como una marca genética inequívoca de autismo, ya que se han encontrado muchos niños autistas con un X frágil negativo (p. ej., Goldfine y cols., 1985), y gran parte de los individuos con un cromosoma X frágil no manifiestan rasgos autistas.

Además del SXF, se han encontrado otras alteraciones cromosómicas asociadas al autismo, entre otras: cromosoma Y largo (Judd y Mandell, 1968); trisomía del cromosoma 22 (Turner y Jennings, 1961); cromosoma bisatélite extra (Hansen y cols., 1977); cariotipo 47 XYY (Abrams y Pergament, 1971), y síndrome de Down (Wakabayashi, 1979).

Estudios e hipótesis bioquímicos

Durante los últimos veinte años, y merced a los avances en las modernas técnicas de laboratorio, han proliferado numerosos estudios en la literatura científica sobre el autismo que han tratado de encontrar una asociación entre el citado síndrome y determinadas alteraciones bioquímicas. A pesar de las esperanzas depositadas en un primer momento en tales trabajos, el balance actual es relativamente desalentador. Salvo algunas excepciones, la mayoría de los hallazgos experimentales resultantes de

las investigaciones bioquímicas son irrelevantes o, incluso, contradictorios.

Serotonina

Una buena parte de las investigaciones bioquímicas realizadas en sujetos diagnosticados de autismo han implicado, de una u otra manera, a la serotonina (5-HT).

a) Niveles de serotonina en la sangre

Se han encontrado en la sangre de sujetos autistas niveles significativamente altos de serotonina (Ritvo y cols., 1970; Takahashi y cols., 1976; Hanley y cols., 1977; Coleman, 1978).

Ritvo y cols. dieron a conocer en 1970 un estudio sumamente controlado que indicaba que los niveles totales de 5-HT en sangre son altos en niños autistas. Estudiaron los niveles de serotonina en una muestra homogénea de 24 autistas y 36 sujetos de control, controlando la medicación y la dieta. Los resultados lo sintetizan los propios autores: «1) los niveles de serotonina y de plaquetas en la sangre estaban inversamente relacionados con la edad en la población normal; 2) los niveles medios de serotonina y los recuentos de plaquetas de los grupos autistas emparejados por la edad eran significativamente mayores que los de los casos de comparación, y 3) los valores medios de serotonina por plaqueta no eran significativamente distintos entre los grupos emparejados por la edad de sujetos autistas y de comparación; sin embargo, se observó una variabilidad significativamente mayor de serotonina por plaqueta en el grupo de pacientes más jóvenes emparejados por la edad en comparación con los controles (24 a 47 meses). Esto parecía estar relacionado con una variabilidad de los niveles de plaquetas significativamente mayor en los autistas» (Ritvo y cols., 1970, pág. 572).

Más recientemente, Hanley y cols. (1977) han encontrado que los niveles totales medios de 5-HT en sangre eran elevados en grupos de niños autistas y niños con retraso severo. Dichos autores realizan algunas observaciones de interés respecto a la asociación de hiperserotonemia y autismo. En primer lugar, el papel de la institucionalización crónica no parece responder de los elevados niveles de 5-HT en sangre, ya que no todos los autistas estudiados que estaban institucionalizados presentaban hiperserotonemia, y muchos de los sujetos de la muestra de Ritvo y cols. (1970) mostraban niveles altos de 5-HT y no estaban institucionalizados. En segundo lugar, la hiperserotonemia parece persistir a lo largo del tiempo en aquellos sujetos que la manifestaban inicialmente. En tercer lugar, la hiperserotonemia no parece ser un fenómeno dependiente de la edad, dado que se ha encontrado en sujetos cuyas edades iban desde los 33 meses a los 22 años. Por último, existe una correlación negativa evidente entre la hiperserotonemia y los valores del CI.

b) Captación y emisión de serotonina por las plaquetas

Los resultados encontrados en los estudios realizados sobre captación y emisión de serotonina por las plaquetas no son equiparables. Diversas deficiencias metodológicas pueden explicar la falta de concordancia de los resultados. Los datos obtenidos en el estudio metodológicamente más riguroso (Yuwiler y cols., 1975) indicaron diferencias significativas en las tasas de captación y emisión entre los sujetos autistas y los grupos de comparación.

Monoamina oxidasa (MAO)

Sobre la base de la asociación encontrada por algunos investigadores entre la actividad MAO y determinadas patologías, diversos autores han diseñado estudios que han demostrado que la actividad MAO en niños autistas es normal (Cohen y cols., 1977; Campbell y cols., 1978).

Catecolaminas

Otro grupo de estudios bioquímicos en autistas ha orientado su atención hacia el sistema catecolamínico, cuyos neurotransmisores fundamentales son la norepinefrina y la dopamina. En primer lugar, los trabajos realizados en autistas respecto a la dopamina-beta-hidroxilasa (DBH), enzima que interviene en la conversión de la dopamina en norepinefrina, apuntan hacia la existencia de diferencias entre niños autistas y normales (Freedman y cols., 1973; Lake y cols., 1977; Belmaker y cols., 1977; Young y cols., 1980), aunque los resultados encontrados son en algunos casos contradictorios. Así, mientras la mayoría de los autores han informado que la DBH está disminuida en los autistas, otros han encontrado unos niveles elevados (Freedman y cols., 1973), o no han hallado diferencias entre autistas y sujetos normales o de otros grupos diagnósticos (Young y cols., 1980).

Respecto a la norepinefrina, Lake y cols. (1977) encontraron niveles elevados en autistas y familiares.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas juegan un importante papel en el desarrollo y en el funcionamiento del SNC. Se ha sugerido la posibilidad de que existieran trastornos en la regulación de las hormonas tiroideas en el autismo infantil (Cohen y cols., 1980). Esta hipótesis se basaba, al menos en parte, en el hecho de que la triyodotironina había sido aparentemente eficaz en el tratamiento de los niños autistas. De este modo, Cohen y cols. (1980) evaluaron los índices sanguíneos de la función tiroidea, estudiando los niveles de tiroxina sérica, triyodotironina y TSH en una población de veinte niños autistas. Los controles fue-

ron niños normales, sin trastornos médicos o conductuales. Los resultados indicaron que no existían diferencias significativas entre los autistas y los niños normales.

Excreción urinaria de péptidos y complejos péptidos asociados a proteínas

En los últimos años se han presentado varios informes que sugieren que los niños autistas pueden tener patrones de péptidos urinarios específicos (Trygstead y cols., 1980; Gillberg y cols., 1982). Este hallazgo, además de su evidente relevancia diagnóstica, puede ser de interés desde un punto de vista bioquímico. En este sentido, Gillberg y cols. (1982) compararon los perfiles cromatográficos de productos urinarios de 24 niños autistas con los de 12 niños con otras clases de psicosis infantiles, con 5 niños con «disfunción cerebral mínima», con 14 niños con retraso mental, y con 19 niños normales. Los autores encontraron seis tipos principales de patrones cromatográficos. El 54 por 100 de los autistas y el 17 por 100 de los niños con otras psicosis mostraban un patrón distinto, no observado en ningún otro caso. Sólo el 8 por 100 de los sujetos diagnosticados de autismo mostraban el patrón usual, observado en el 95 por 100 de los niños normales y en el 93 por 100 de los niños presentaban un retraso mental sin psicosis. Los picos de absorberencia ultravioleta de los cromatogramas posiblemente correspondían a péptidos y complejos péptidos asociados a proteínas.

Concentración de minerales en niños autistas

Se sabe que algunos minerales están implicados en numerosos procesos bioquímicos, entre los que se incluyen la síntesis del ácido nucleico o el metabolismo enzimático. Además, se han encontrado interesantes relaciones entre determinados minerales y la síntesis de neurotransmisores. Todo ello, unido a la posibilidad de encontrar elementos «discriminadores» con fines diagnósticos, ha dado lugar en los últimos años a una eclosión de trabajos sobre las concentraciones de diversos minerales en niños autistas (véase cuadro 2). Los resultados de dichos trabajos, en conjunto, han sido negativos o equívocos, no hallándose un patrón consistente en las concentraciones de minerales en autistas.

Metabolismo cerebral de glucosa en autistas

Rumsey y cols. (1985) estudiaron la tasa metabólica cerebral en diez hombres, de edades comprendidas entre los 21 y 36 años, que habían sido diagnosticados de autismo durante la infancia, y 15 sujetos controles normales. Utilizaron como técnica de in-

CUADRO 2

Concentraciones de minerales en niños autistas

	Sangre	Pelo	Autores
Cinc	Alto	—	Coleman y cols., 1978
	Normal	—	Jackson y Garrod, 1978
	—	Normal	Shearer y cols., 1982
	—	Normal	Gentile y cols., 1983
	Normal	Normal	Massaro y cols., 1983
Cobre	Normal	—	Coleman y cols., 1978
	Normal	—	Jackson y Garrod, 1978
	—	Normal	Shearer y cols., 1982
	—	Normal	Gentile y cols., 1983
	Normal	Normal	Massaro y cols., 1983
Cadmio	—	Bajo	Shearer y cols., 1982
Potasio	Normal	Normal	Massaro y cols., 1983
	—	Alto	Gentile y cols., 1983
Plomo	Alto	—	Cohen y cols., 1976
	Normal	—	Cohen y cols., 1982
	Alto	—	Campbell y cols., 1980
	—	Normal	Shearer y cols., 1982
	Normal	Normal	Massaro y cols., 1983
Magnesio	—	Normal	Shearer y cols., 1982
	Normal	Normal	Massaro y cols., 1983
	—	Alto	Gentile y cols., 1983

vestigación la tomografía de emisión de positrón (F-18) y el método de la 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa. En resumen, hallaron que el grupo autista, globalmente, mostraba una utilización de glucosa significativamente elevada en amplias regiones del cerebro (por ejemplo, gyrus frontal, superior, medio e inferior, lóbulo occipital, hipocampo, tálamo, caudado y núcleo lenticular); sin embargo, había un considerable solapamiento entre los grupos, con una gran variabilidad individual. En segundo lugar, ninguna región mostró una tasa metabólica reducida en el grupo autista. De cualquier modo, hay que contemplar estos datos con cierta cautela, ya que la muestra de autistas era muy heterogénea, con CIs, por ejemplo, que oscilaban entre 48 y 117.

Estudios e hipótesis neuroanatomofisiológicos

Teoría de la disfunción vestibular

En 1968, Ornitz y Ritvo (1968a y b) publican una serie de artículos en los que se postula que en el autismo infantil existe una alteración en la regulación homeostática del input sensorial. Tal desequilibrio conduciría a lo que denominaron un estado de «inconstancia perceptiva». Posteriormente, se han llevado a cabo numerosas investigaciones que han tratado de dilucidar los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a tal estado de inconstancia per-

ceptiva (Ornitz y Ritvo, 1968) haciendo hincapié en aspectos tales como los que comentamos a continuación.

a) *Estudios EEG*

Se sabe que muchos niños autistas presentan alteraciones electroencefalográficas (Treffert, 1970; Small, 1975; Ogawa y cols., 1982). En la mayoría de los estudios EEG en autistas, aunque no en todos (Small, 1975), se ha hallado un bajo voltaje de los registros, lo que apoyaría la idea de que en tales niños se da una hiperexcitabilidad cortical.

b) *Movimientos oculares durante el sueño REM*

Se ha encontrado que en muchos niños autistas existe una mayor duración de los movimientos oculares durante el sueño REM (Ornitz y cols., 1969). Este hallazgo parece apoyar la tesis de la disfunción vestibular, ya que los movimientos oculares del sueño REM posiblemente están mediados por los núcleos vestibulares.

c) *Nistagmus postrotacionales* ---

Otro presunto apoyo a la tesis de la disfunción vestibular es la que hace referencia a los nistagmus postrotacionales significativamente cortos encontrados en niños autistas, en comparación con sujetos normales (Ritvo y cols., 1969; Gillberg, 1983).

d) *Respuestas auditivas evocadas a nivel del troncoencéfalo (RATEN)*

Diversos estudios parecen indicar una disfunción a nivel del troncoencéfalo en los niños autistas, afectando a las funciones vestibulares centrales (Sohmer y Student, 1978; Student y Sohmer, 1978; Roseblum y cols., 1980; Skoff y cols., 1980; Gillberg y cols., 1983).

Roseblum y cols. (1980) realizaron un estudio donde se evaluaron las RATEN de seis autistas, en comparación con las de seis niños normales emparejados con los sujetos experimentales en edad y sexo. Los autores no encontraron diferencias audiométricas entre ambos grupos; no obstante, informaron que existían diferencias respecto a las respuestas electrofisiológicas. Las RATEN mostraban una latencia y variabilidad mayor en los sujetos autistas. Igualmente, Gillberg y cols. (1983) compararon las RATEN de 24 autistas. 7 niños con otros tipos de psicosis infantiles y 31 niños normales, encontrando que ocho de los autistas exhibían respuestas auditivas anormales. Los niños normales y con otros tipos de psicosis presentaron resultados completamente normales.

Teorías anatomopatológicas

Numerosos autores han informado que los niños autistas presentan defectos anatómicos (Hauser y cols., 1975; Hier y cols., 1979; Damasio y cols., 1980; Campbell y cols., 1982; Tsai y cols., 1982; Prior y cols., 1984; Roseblum y cols., 1984; Harcherik y cols., 1985). La mayoría de las alteraciones encontradas —utilizando pneumoencefalografía y scanners— están relacionadas con asimetrías y dilataciones de los ventrículos, centrándose principalmente en el lóbulo temporal medio izquierdo. De cualquier modo, lo realmente difícil es relacionar tales anomalías anatómicas con las manifestaciones clínicas concretas del autismo infantil.

Damasio y cols. (1980) estudiaron con scanner a 17 niños autistas. Sus resultados no concordaban con los obtenidos anteriormente por Hier y cols. (1979), ya que sólo encontraron tres autistas con asimetría invertida; sin embargo, los autores no controlaron la lateralidad y el sexo, y algunos de los sujetos autistas no cumplían estrictamente los criterios diagnósticos de autismo. Por otro lado, Campbell y cols. (1982) evaluaron a través del scanner las estructuras homogéneas de 45 niños autistas, encontrando un alargamiento ventricular en un subgrupo de esos niños. Igualmente, Tsai y cols. (1982) examinaron con tomografía axial a 36 niños autistas y a 18 controles que presentaban diversos trastornos neurológicos, hallando que la frecuencia de asimetría invertida era la misma para los autistas que para los sujetos de control. Por último, Roseblum y cols. (1984), en un cuidadoso estudio, examinaron mediante scanner a 13 autistas y a 10 niños controles. A diferencia de los trabajos anteriores, utilizaron por primera vez scanners de alta resolución realizando medidas lineales y volumétricas de los ventrículos, sistemas subaracnoideas y tamaño craneal. En síntesis, los autores encontraron sutiles diferencias en esas medidas entre los dos grupos de sujetos, con una marcada varianza dentro del grupo autista. Por otro lado, los hallazgos del estudio no parecían coincidir con informes anteriores, donde se encontró un incremento del tamaño ventricular izquierdo. En definitiva, los resultados sugerían que no existían lesiones cerebrales consistentes en los sujetos evaluados, y que el substrato estructural de los sujetos autistas era heterogéneo. A esta misma conclusión llegaron Harcherik y cols. (1985), quienes no hallaron diferencias significativas entre autistas y otros grupos diagnósticos en el volumen ventricular total, asimetrías ventriculares y volumen ventricular derecha-izquierda.

Modelo neurológico de Damasio y Maurer

En 1978, Damasio y Maurer propusieron un modelo neurológico para el autismo infantil, según el cual el síndrome autista sería el resultado de una disfunción en un sistema de estructuras neurales bilaterales, que incluirían el anillo del córtex mesolímbico, el

neoestriado y los grupos nucleares mediales y anteriores del tálamo (Damasio y Maurer, 1978; Damasio y cols., 1980; Maurer y Damasio, 1981; Vilensky y cols., 1981). Tal disfunción podría estar producida por varias causas: infección perinatal, hipoxia o distress cardiorrespiratorio perinatal, entre otras. En apoyo del modelo, los autores analizaron los trastornos de la motilidad, perceptivos, y las alteraciones de la comunicación en niños autistas, infiriendo luego, en base a los datos aportados por la moderna neurología, los posibles substratos anatómicos implicados. En conjunto, sus resultados indicaban que las manifestaciones del autismo infantil correlacionaban con las manifestaciones de la disfunción propuesta como modelo.

Otras hipótesis neuroanatomofisiológicas

Junto a las hipótesis arriba reseñadas, se han propuesto otras posibles explicaciones del autismo infantil, carentes, sin embargo, de suficiente apoyo empírico. Así, se ha relacionado el autismo con el síndrome de Klüver-Bucy (Hauser y cols., 1975; DeLong y cols., 1981); con lesiones en el núcleo del tracto solitario (McCulloch y Sambrocks, 1972); con una alteración en la formación reticular producida por una hipersensibilidad al oxígeno inhalado en el momento del nacimiento (Rimland, 1964) o, por último, con un desequilibrio entre el sistema límbico y la formación reticular ascendente (Deslauriers y Carlson, 1969).

Teoría de la disfunción cerebral del hemisferio izquierdo

Los característicos deterioros cognitivos y lingüísticos encontrados en los niños autistas implican funciones para las cuales está especializado el hemisferio izquierdo. Ello ha llevado a algunos investigadores a sugerir la idea de que en tales niños existiría una disfunción del hemisferio izquierdo, que daría cuenta de esos déficits (Hermelin y O'Connor, 1970; Blackstock, 1978; Prior y Bradshaw, 1979; McCann, 1981; Dawson, 1983).

Un primer conjunto de datos que pueden ofrecer alguna luz sobre la plausibilidad de la hipótesis propuesta provienen de los estudios realizados en autistas sobre lateralidad (Hauser y cols., 1975; Colby y Parkinson, 1977; Boucher, 1977; Barry y James, 1978; Hier y cols., 1979; Prior y Bradshaw, 1979; McCann, 1981; Tsai, 1983). En conjunto, los datos disponibles indican que la lateralidad no es un predictor fiable de daño cerebral en el hemisferio izquierdo (véase cuadro 3). Las discrepancias halladas entre los anteriores estudios pueden provenir del hecho de utilizar distintos criterios metodológicos; en particular, por las diferencias en las muestras utilizadas (sobre todo respecto a la variable

CUADRO 3

Estudios sobre lateralidad en niños autistas

Autores	Muestra	Resultados
Hauser y cols. (1975)	18 autistas	Encontraron 8 con lateralidad izquierda, 7 con lateralidad derecha y 3 sin lateralidad establecida
Hier y cols. (1979)	16 autistas	Encontraron 2 con lateralidad izquierda, 8 diestros y 5 sin lateralidad establecida
Colby y Parkinson (1977)	20 autistas y 25 niños normales	El 65 por 100 de los autistas no mostraban lateralidad derecha, frente al 12 por 100 de los niños normales
Prior y Bradshaw (1979)	23 autistas	Encontraron 17 diestros, ningún zurdo, y 6 sin lateralidad establecida
Barry y James (1978)	20 autistas 20 retrasados mentales 20 sujetos normales	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos
Tsai (1983)	70 autistas	Encontró una alta incidencia de lateralidad mixta (54 por 100 de los sujetos). La lateralidad parecía estar establecida a los cinco años

edad) y por los diferentes métodos usados para evaluar la lateralidad.

Un segundo grupo de datos empíricos que pueden aportar evidencia a la hipótesis de la disfunción del hemisferio izquierdo son los que hacen referencia al procesamiento de la información por parte de los niños autistas (Hermelin y O'Connor, 1970; Blackstock, 1978; Prior y Bradshaw, 1979). Efectivamente, las funciones cuyo procesamiento ha sido adscrito al hemisferio derecho (por ejemplo, tareas visoespaciales) se conservan relativamente bien en gran parte de los autistas, lo que no ocurre con las funciones relacionadas con el hemisferio izquierdo.

La hipótesis vírica

Un aspecto importante respecto a las investigaciones etiológicas del autismo infantil es el que hace

referencia a la asociación encontrada por numerosos autores entre autismo y agentes infecciosos. Deykin y MacMahon (1979), en un elaborado estudio, evaluaron el posible papel etiológico jugado por la exposición directa a los virus de la rubéola, el sarampión, las paperas o la varicela, en 183 autistas y 385 hermanos normales. Brevemente, los resultados del estudio sugerían que para algunos autistas (no todos) la experiencia vírica en la infancia temprana o durante la gestación de la madre puede haber contribuido a la etiología del autismo. Aunque la frecuencia de ciertos virus era sustancialmente elevada en los autistas, comparados con sus hermanos, la tasa de exposición para la mayoría de las enfermedades víricas era baja entre los autistas y los sujetos de comparación.

Dos de los virus que más frecuentemente se han encontrado asociados al autismo son el de la rubéola congénita (Chess, 1977; Stubbs y cols., 1984) y el citomegalovirus (CMV) (Stubbs, 1978; Markowitz, 1983; Stubbs y cols., 1984). En este último caso, fue Stubbs (1978) quien describió el primer caso de la citada asociación. Posteriormente, Markowitz (1983) informa de otro caso en el que se encontró la asociación autismo-CMV. Finalmente, Stubbs y cols. (1984) informan de dos casos más de infección por CMV asociada a autismo. Estos autores señalan que uno de cada 100 niños nacidos con virus excretará CMV vivo por su orina, pero sólo el 5 por 100 de ellos presentará síntomas, y el 95 por 100 serán asintomáticos. Todavía, entre el 10 y el 15 por 100 de los niños asintomáticos presentarán más tarde sordera y/o retraso mental. Por tanto, es posible que en algunos de los niños asintomáticos puedan aparecer con posterioridad síntomas autistas sin que nadie sepa que han sido infectados por CMV. La única manera de saberlo sería hacer un estudio retrospectivo de esos niños. Sin embargo, la mayoría de los autistas no son diagnosticados hasta después de los tres o cuatro años de edad. A esa edad, si uno busca evidencia de infección en el autismo, puede no diferenciar entre una infección adquirida y una infección congénita. Además, la mayoría de los niños infectados por CMV dejan de excretar el virus por la orina a los tres o cuatro años. En definitiva, concluyen sugiriendo la idea de que muchos casos de autismo pueden haber sido debidos a una infección por CMV no detectada.

Otros virus que han podido jugar un papel etiológico importante en la aparición de algunos casos de autismo son el de la varicela y la sífilis (Knobloch y Pasamanick, 1975), el del herpes (DeLong y cols., 1981) y el de la toxoplasmosis (Rutter y Bartak, 1971).

Estudios sobre inmunidad en autistas

Stubbs y cols. (1977) evaluaron la función de las células de inmunidad «in vitro» mediante estimulación de fitohemaglutamina de cultivos de linfocitos. Los autores postularon que los niños autistas po-

drían presentar una deficiencia inmune, basándose en los siguientes argumentos: a) asociación de autismo con virus; b) respuesta inmunoalterada de los autistas a la vacuna de la rubéola, y c) muchos autistas presentan algunas alteraciones en las reacciones inmunitarias (por ejemplo, el 80 por 100 muestran manifestaciones alérgicas). En resumen, los resultados del estudio, después de comparar a doce autistas con trece sujetos de control, sugieren que los autistas presentan una relativa deficiencia de las células-T, resultado que es compatible con la asociación entre agentes infecciosos y autismo.

En un trabajo posterior, Stubbs y Magenís (1980) investigaron la posible relación entre el HLA y el autismo. Se estudió el HLA de 20 niños autistas y sus padres. El grupo de control constaba de 575 donadores potenciales para el trasplante renal, 134 sujetos con buena salud y 48 personas de diferentes familias. Tanto los sujetos controles como los experimentales eran de la misma área. Entre los resultados más destacados, los autores señalan que el HLA-2 estaba significativamente incrementado en los autistas, en comparación con los controles. Ningún HLA estaba significativamente incrementado en las madres, mientras que el HLA-10 era significativamente alto en los padres.

Factores prenatales y perinatales

La mayoría de los estudiosos del tema coinciden en que el autismo está relacionado, de una u otra manera, con una disfunción neurológica. Dado que muchas secuelas neurológicas derivan de complicaciones prenatales y perinatales, puede ser relevante revisar los estudios existentes en este sentido.

En conjunto, los informes disponibles no permiten perfilar conclusiones definitivas respecto a la incidencia de complicaciones prenatales y perinatales en las madres de niños autistas. Así, mientras que algunos autores no encontraron un especial incremento de complicaciones (Treffert, 1970), otros investigadores han informado de una incidencia significativamente elevada de dificultades prenatales y perinatales en los niños autistas (William y Harper, 1974; Torrey y cols., 1975; Finnegan y Quarrington, 1979; Tsai y Stewart, 1983). Las discrepancias existentes pueden haberse debido, al menos en algunos casos, a defectos en la metodología utilizada: criterios diagnósticos poco adecuados, o procedencia de los datos obstétricos de una fuente de información potencialmente sesgada (por ejemplo, entrevista con la madre como única fuente de datos).

Edad materna y autismo infantil

Se sabe que una edad materna elevada durante la gestación constituye un factor de riesgo en la aparición de algunas enfermedades, y que existe una re-

lación entre edad materna y retraso mental. En vista de ello, puede ser de interés comentar los datos existentes en la literatura sobre la asociación autismo-edad materna (Lotter, 1966; Treffert, 1970; Finnegan y Quarrington, 1979; Gillberg, 1980; Tsai y Stewart, 1983).

Aunque existe algún estudio donde no se ha encontrado evidencia de edad materna elevada (Lotter, 1966), la mayoría de los trabajos sobre el tema indican que la edad media de las madres de los niños autistas en el momento del nacimiento es significativamente superior a la de las madres de niños normales. De este modo, Finnegan y Quarrington (1979), en una investigación con 23 autistas, hallaron que el 48 por 100 de las madres se encontraban en el rango de edad de 30-39 años, en el momento de nacimiento del hijo, frente al 31 por 100 de las madres de la población general. Por otro lado, Gillberg (1980), en un estudio realizado en Suecia con 20 autistas, encontró que la edad media de las madres en el momento del nacimiento del hijo era de 30,7 años, frente a los 26 de población general. Esa diferencia era estadísticamente significativa. Por último, Tsai y Stewart (1983) llevaron a cabo un trabajo en el que compararon la edad materna de 113 niños autistas con la de la población general, encontrando un elevado número de madres de autistas con más de 35 años en el momento del nacimiento del hijo. No obstante, la edad materna media para todo el grupo no difería significativamente respecto a la de la población general.

Conclusiones generales

Brevemente, y a guisa de reflexión final, apuntaremos algunas ideas suscitadas tras la revisión de las hipótesis biológicas del autismo infantil:

— El síndrome autista es, posiblemente, el resultado final de múltiples agentes etiológicos, que incidirían bien de forma aislada (lo que nos permitiría quizá hablar de varios síndromes autistas) o en combinación.

— El avance en las técnicas biomédicas y de laboratorio ha permitido realizar investigaciones impensables hace varias décadas. Los nuevos progresos tecnológicos contribuirán, en buena parte, a desvelar las «claves» del autismo infantil.

— Hay que dedicar una especial atención a los aspectos metodológicos de todas las investigaciones que se realicen; particularmente en lo que se refiere a la selección de la muestra autista y a los criterios diagnósticos seguidos. En este sentido, muchos de los resultados de los trabajos aparecidos hasta ahora deben ser contemplados con cierta cautela, ya que utilizan muestras de sujetos muy heterogéneas, y no se cifan estrictamente a los criterios diagnósticos consensuados.

— Existen algunas vías de investigación promotoras que, por diversas razones, han sido relativamente abandonadas (p. ej., incidencia de factores

prenatales y perinatales) y que habría que retomar. Por otra parte, existen importantes lagunas, debidas en parte a la dificultad de aplicar una metodología eficaz; así, entre otros aspectos, se podría investigar: las características conductuales y biológicas de los autistas durante sus primeros años de vida, tras la manifestación de los trastornos, o el impacto de los distintos tratamientos sobre las medidas biológicas.

— Finalmente, hay que estimular la realización de «macroinvestigaciones» utilizando múltiples microdiseños que engloben las hipótesis etiológicas más relevantes sobre el autismo infantil. En los Estados Unidos ya se han iniciado proyectos dirigidos en esa línea. Esperemos que en otros países se pueda hacer lo mismo y, conjuntamente, contribuyan a encajar las piezas del rompecabezas del autismo.

Referencias

- Abrams, N., y Pergament, E. (1971): «Childhood psychosis combined with XYY abnormalities», *Journal of Genetic Psychology*, 118, 13-16.
- August, G., y Lockhart, L. (1984): «Familial autism and the fragile X chromosome», *Journal of Autism and Developmental Disord.*, 14, 197-204.
- Barry, R., y James, A. (1978): «Handedness in autistics, retardates and normal children of a wide range», *Journal of Autism and Childh. Schizoph.*, 8, 315-323.
- Belmaker, R.; Hattas, J., y Ebstein, R. (1977): «Plasma dopamine-beta-hydroxylase in childhood psychosis», *Journal of Autism and Childh. Schizoph.*, 7, 293-298.
- Bénézech, M.; Noel, L., y Bourgeois, M. (1983): «Chromosome X fragile et arriération mentale autistique», *Seance du Lundi*, 10, 1006-1010.
- Blackstock, E. G. (1978): «Cerebral asymmetry and the development of early infantile autism», *Journal of Autism and Childh. Schizoph.*, 8, 339-353.
- Brown, W.; Jenkins, E.; Friedman, E.; Brooks, J.; Wisniewski, K., y French, J. (1982): «Autism associated with the fragile X chromosome», *Journal of Autism and Developmental Disord.*, 12, 303-308.
- Campbell, M.; Rosenbloom, S.; Perry, R.; George, A.; Kricheff, I.; Anderson, L.; Small, A., y Jennings, S. (1982): «Computerized axial tomography in young autistic children», *American Journal of Psychiatry*, 139, 510-512.
- Cohen, D.; Johnson, W., y Caparulo, B. (1976): «Pica and elevated blood lead level in autistic and atypical children», *American Journal of Disease of Children*, 130, 47-48.
- Cohen, D.; Young, J., y Roth, J. (1977): «Platelet monoamine oxidase in early childhood autism», *Archives of General Psych.*, 34, 534-537.
- Cohen, D.; Young, J.; Lowe, T., y Harcherik, D. (1980): «Thyroid hormone in autistic children», *Journal of Autism and Developmental Disord.*, 10, 445-450.
- Cohen, D.; Paul, R.; Anderson, G., y Harcherik, D. (1982): «Blood lead in autistic children», *The Lancet*, 10/7, 94-95.
- Colby, K., y Parkinson, C. (1977): «Handedness in autistic children», *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 7, 3-9.
- Coleman, M. (1978): «Informe sobre los síndromes autistas». En M. Rutter y E. Schopler (eds.): *Autismo*, Madrid, Alhambra.
- Chess, S. (1977): «Follow-up report on autism in congenital

- rubella», *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 7, 69-81.
- Damasio, A., y Maurer, R. (1978): «A neurological model for childhood autism», *Archives of Neurology*, 36, 777-786.
- Damasio, A.; Maurer, R., y Chui, H. (1980): «Computerized tomography scan findings in patients with autistic behavior», *Archives of Neurology*, 37, 504-510.
- Dawson, G. (1983): «Laterized brain dysfunction in autism: evidence from the Halstead-Reitan Neuropsychological Battery», *Journal of Autism and Develop. Disor.*, 13, 269-286.
- Delong, G.; Bean, S., y Brown, F. (1981): «Acquired reversible autistic syndrome in acute encephalopathic illness in children», *Archives of Neurology*, 38, 191-194.
- Deslauriers, A., y Carlson, C. (1969): *Your child is asleep: early infantile autism*, Homewood, Ill., The Dorsey Press.
- Deykin, E., y MacMahon, B. (1979): «Viral exposure and autism», *American Journal of Epidemiology*, 109, 628-638.
- Finnegan, J., y Quarrington, B. (1979): «Pre-, peri-, and neonatal factors and infantile autism», *Journal of Child Psychol. and Psych.*, 20, 119-128.
- Folstein, S., y Rutter, M. (1977): «Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs», *Journal of Child Psychol. and Psych.*, 18, 297-321.
- Folstein, S., y Rutter, M. (1978): «Estudio de individuos gemelos con autismo infantil». En M. Rutter y E. Schopler (eds.): *Autismo*, Madrid, Alhambra.
- Freedman, L.; Roffman, M., y Goldstein, M. (1973): «Changes in human serum dopamine-beta-hydroxylase activity in various physiological and pathological states». En E. Isdin y S. Snyder (eds.): *Frontiers of Catecholamine Research*, New York, Pergamon Press.
- Gentile, P.; Trentalange, M.; Zamichek, A., y Coleman, A. (1983): «Trace elements in the hair of autistic and control children», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 13, 205-206.
- Gilberg, Ch. (1980): «Maternal age and infantile autism», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 10, 293-297.
- Gillberg, Ch.; Trygstead, O., y Foss, A. (1982): «Childhood psychosis and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 12, 229-241.
- Gillberg, Ch. (1983): «Identical triplets with infantile autism and the fragile X syndrome», *British Journal of Psychiatry*, 143, 256-260.
- Gillberg, Ch.; Rosenthal, U., y Johansson, E. (1983): «Auditory brainstem responses in childhood psychosis», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 13, 181-195.
- Goldfine, P.; MacPherson, P.; Heath, G.; Hardesty, V.; Beauregard, L., y Gordon, B. (1985): «Association of fragile X syndrome with autism», *American Journal of Psychiatry*, 142, 108-110.
- Hanley, H.; Stahl, S., y Freedman, D. (1977): «Hyperserotonemia and amines metabolites in autistic and retarded children», *Archives of General Psychiatry*, 34, 521-531.
- Hansen, A.; Brask, B.; Nielsen, J.; Rasmussen, K., y Silesen, I. (1977): «A case report of an autistic girl with an extra bisatellited marker chromosome», *Journal of Autism and Childh. Schizophr.*, 7, 263-267.
- Harcherik, D.; Cohen, D.; Ort, S.; Shaywitz, B.; Volkmar, F., y Leckman, J. (1985): «Computed tomographic brain scanning in four neuropsychiatric disorders of childhood», *American Journal of Psych.*, 142, 731-734.
- Hauser, S.; Delong, G., y Rosman, N. (1975): «Pneumographic findings in the infantile autism syndrome: a correlation with temporal lobe disease», *Brain*, 98, 667-688.
- Hermelin, B., y O'Connor, N. (1970): *Psychological experiments with autistic children*, New York, Pergamon Press.
- Hier, D.; Lemay, M., y Rosenberg, P. (1979): «Autism and unfavourable leftright asymmetries of the brain», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 9, 153-159.
- Jackson, M., y Garrod, P. (1978): «Plasma zinc, copper, and amino acid levels in the blood of autistic children», *Journal of Autism and Childh. Schizophr.*, 8, 203-208.
- Judd, L., y Mandell, A. (1968): «Chromosome studies in early infantile autism», *Archives of General Psychiatry*, 18, 450-457.
- Kanner, L. (1943): «Autistic disturbances of affective contact», *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Knobloch, H., y Pasamanick, B. (1975): «Some etiologic and prognostic factors in early infantile autism and psychosis», *Pediatrics*, 56, 182-191.
- Lake, C.; Ziegler, M., y Murphy, D. (1977): «Increased norepinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism», *Archives of General Psychiatry*, 34, 553-556.
- Levitas, A.; Hagerman, R., y Braden, M. (1983): «Autism and the fragile X syndrome», *Journal of Dev. Behav. Pediatrics*, 3, 151-158.
- Lotter, V. (1966): «Epidemiology of autistic condition in young children», *Social Psychiatry*, 1, 124-137.
- Markowitz, P. (1983): «Autism in a child with congenital cytomegalovirus infection», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 13, 249-253.
- Massaro, T.; Raiten, D., y Zuckerman, C. (1983): «Trace element concentrations and behavior», *Topics in early childhood special education*, 3, 55-61.
- Maurer, R., y Damasio, A. (1981): «Childhood autism from the point of view of behavioral neurology», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 11, 195-205.
- McCann, B. (1981): «Hemispheric asymmetries and early infantile autism», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 11, 401-411.
- Meryash, D.; Szymanski, L., y Gerald, P. (1982): «Infantile autism associated with the fragile X syndrome», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 12, 295-301.
- Ogawa, T.; Sugiyama, A.; Ishiwe, S.; Susuki, M., y Sato, K. (1982): «Ontogenic Development of EEG asymmetry in early infantile autism», *Brain Development*, 4, 439-449.
- Ornitz, E., y Ritvo, E. (1968a): «Perceptual inconstancy in early infantile autism», *Archives of General Psychiatry*, 18, 76-98.
- Ornitz, E., y Ritvo, E. (1968b): «Neurophysiologic mechanism underlying perceptual inconstancy in autistic and schizophrenic children», *Archives of General Psychiatry*, 19, 22-27.
- Ornitz, E.; Ritvo, E.; Brown, M.; La Franchi, S.; Parmelee, T., y Ghahremani, J. (1969): «The EEG and rapid eye movements during REM sleep in normal and autistic children», *EEG and Clinical Neurophysiology*, 26, 167-175.
- Prior, M., y Bradshaw, J. (1979): «Hemisphere functioning in autistic children», *Cortex*, 15, 73-81.
- Prior, M.; Tress, B., y Hoffman, W. (1984): «Computed tomographic study of children with classic autism», *Archives of Neurology*, 41, 482-484.
- Rimland, B. (1964): *Infantile autism*, New York, Appleton-Century.
- Ritvo, E.; Ornitz, E.; Eviatar, A.; Markham, C.; Brown, M., y Mason, A. (1969): «Decreased postrotatory nystagmus in early infantile autism», *Neurology*, 19, 653-658.
- Ritvo, E.; Yuwiler, A.; Geller, E.; Ornitz, E.; Saeger, K., y Plotkin, S. (1970): «Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism», *Archives of General Psychiatry*, 23, 566-572.
- Ritvo, E.; Freeman, B.; Mason, A., y Ritvo, A. (1985a): «Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of

- afflicted twins», *American Journal of Psychiatry*, 142, 74-77.
- Ritvo, E.; Spence, A.; Freeman, B.; Mason, A., y Marazaita, M. (1985b): «Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism», *American Journal of Psychiatry*, 142, 187-192.
- Rosenbloom, S.; Arick, J.; Krug, D.; Stubbs, E.; Young, N., y Pelson, R. (1980): «Auditory brainstem evoked responses in autistic children», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 10, 215-225.
- Rosenbloom, S.; Campbell, M.; George, A.; Kricheff, I.; Taleporos, E.; Anderson, L.; Reuben, R., y Korein, J. (1984): «High resolution CT scanning in infantile autism: a quantitative approach», *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23, 72-77.
- Rumsey, J.; Duara, R.; Grady, Ch.; Rapoport, J.; Margolin, R., y Cutler, B. (1985): «Brain metabolism in autism», *Archives of General Psychiatry*, 42, 448-455.
- Rutter, M., y Bartak, L. (1971): «Causes of infantile autism», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 1, 20-32.
- Shearer, T.; Larson, K.; Neuschwander, J., y Gedney, B. (1982): «Minerals in the hair and nutrient intake of autistic children», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 12, 25-34.
- Skoff, B.; Mirsky, A., y Turner, D. (1980): «Prolonged brainstem transmission time in autism», *Psychiatric Research*, 2, 157-166.
- Small, J. (1975): «EEG and neurophysiological studies of early infantile autism», *Biological Psychiatry*, 10, 385-398.
- Sohmer, H., y Student, M. (1978): «Auditory nerve and brainstem evoked responses in normal, autistic, minimal brain dysfunction and psychomotor retarded children», *EEG and Clinical Neurophysiology*, 44, 380-388.
- Stubbs, E.; Crawford, M.; Burger, D., y Vanderbak, A. (1977): «Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 7, 49-55.
- Stubbs, E. (1978): «Autistic symptoms in a child with congenital cytomegalovirus infection», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 8, 37-43.
- Stubbs, E., y Magenis, R. (1980): «HLA and autism», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 10, 15-19.
- Stubbs, E.; Ash, E., y Williams, C. (1984): «Autism and congenital cytomegalovirus infection», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 14, 183-189.
- Student, M., y Sohmer, H. (1978): «Evidence from auditory nerve and brainstem evoked responses for an organic brain lesion in children with autistic traits», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 8, 13-20.
- Takahashi, S.; Kanai, J., y Miyamoto, Y. (1976): «Reassessment of elevated serotonin levels in blood platelets in early infantile autism», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 6, 317-326.
- Torrey, E.; Herch, S., y McCabe, Z. (1975): «Early childhood psychosis and bleeding during pregnancy», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 5, 287-297.
- Treffert, D. (1970): «Epidemiology of infantile autism», *Archives of General Psychiatry*, 22, 431-438.
- Trygstead, O.; Reichelt, K.; Foss, I.; Edminson, P.; Saelid, G.; Bremer, J.; Hole, K.; Orbeck, J.; Johansen, J.; Boler, J., y Opstad, P. (1980): «Patterns of peptides and protein-associated peptide complexes in psychiatric disorders», *British Journal of Psychiatry*, 136, 59-72.
- Tsai, L.; Jacoby, C.; Stewart, M., y Beisler, J. (1982): «Unfavourable leftright asymmetric of the brain and autism: a question of methodology», *British Journal of Psychiatry*, 140, 312-319.
- Tsai, L. (1983): «The relationship of handedness to the cognition, language and visuo-spatial skills of autistic children», *British Journal of Psychiatry*, 142, 156-162.
- Tsai, L., y Stewart, M. (1983): «Etiological implications of maternal age and birth order in infantile autism», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 13, 57-65.
- Turner, B., y Jennings, A. (1961): «Trisomy for chromosome 22», *The Lancet*, 2, 49-50.
- Vilensky, J.; Damasio, A., y Maurer, R. (1981): «Gait disturbances in patients with autistic behavior», *Archives of Neurology*, 38, 646-649.
- Wakabayashi, S. (1979): «A case of infantile autism associated with Down's syndrome», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 9, 31-36.
- Williams, S., y Harper, J. (1974): «A study of etiological factors at critical periods of development in autistic children», *International Journal of Mental Health*, 3, 90-99.
- Young, J.; Kyrpied, R.; Ross, N., y Cohen, D. (1980): «Serum dopamine-beta-hydroxylase activity: clinical applications in child psychiatry», *Journal of Autism and Develop. Disord.*, 10, 1-14.
- Yuwiler, A.; Ritvo, E.; Geller, E.; Glossman, R.; Schneiderman, G., y Matsuno, D. (1975): «Uptake and efflux of serotonin from platelets of autistic and nonautistic children», *Journal of Autism and Childh. Schizopr.*, 5, 83-98.