

Bases neurobiológicas de los trastornos específicos de la comunicación (espectro autista)

F. Mulas ^{a,c}, M. Etchepareborda ^b, S. Hernández ^a, L. Abad ^b, M. Téllez de Meneses ^c, L. Mattos ^a

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DE LA COMUNICACIÓN (ESPECTRO AUTISTA)

Resumen. Desarrollo. Se analizan los factores neurobiológicos de los trastornos de la comunicación relacionados con el espectro autista, en base a las evidencias científicas por los hallazgos neuroanatomopatológicos, de neuroimagen, neurobioquímicos y neurofisiológicos descritos. Se ponen de manifiesto los distintos sistemas implicados en esta patología, que conlleva su variabilidad clínica y la dificultad en la orientación terapéutica. Conclusión. El análisis de los factores descritos y la comparación de hallazgos de los distintos casos clínicos con estas patologías puede permitir una aproximación para una mejor comprensión de estos trastornos. [REV NEUROL 2005; 41 (Supl 1): S149-53]

Palabras clave. Bases neurobiológicas. Espectro autista. Trastornos específicos de la comunicación.

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del trastorno autista puede deberse a diferentes etiologías o a una combinación de factores tales como una combinación entre etiología, predisposición genética y factores ambientales. Ello condiciona la gran variabilidad de las habilidades sociales, de comunicación y de los patrones de conducta que se presentan en este trastorno [1], consiguiendo la profundización del estudio del autismo y facilitar los caminos que ayudan a comprender la construcción del cerebro social [2].

El diagnóstico de autismo necesita una evaluación clínica cuidadosa, que incluye las siguientes instancias:

- Evaluación neurológica,
- Evaluación neuropsicológica.
- Evaluación neurolingüística.
- Estudios complementarios: estudios cromosómicos –para descartar síndrome X frágil–, estudios neurofisiológicos y de neuroimagen –tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), espectroscopia, magnetoencefalografía...–.

El autismo se define a un nivel conductual (tipología) y no a un nivel biológico (etiología). Sin embargo, en los últimos años ha avanzado el conocimiento de condiciones neurobiológicas presentes en este tipo de trastorno.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LA AFECTACIÓN ORGÁNICA DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Evidencias neuroanatomopatológicas

Nuestros conocimientos sobre la neuropatología del autismo se basan en los trabajos de Bauman y Kemper [3]. Estos investiga-

dores encontraron cambios neuropatológicos consistentes en el sistema límbico (hipocampo, amígdala, cuerpo mamilar, giro cingulado anterior y núcleo del septo) y en los circuitos cerebelosos de los cerebros estudiados hasta la fecha.

Las células del sistema límbico son pequeñas en tamaño y están aumentadas en número por unidad de volumen, cuando se compara con los controles (densidad celular en paquetes, aumentada) [4], como si fuera una ausencia de la apoptosis o muerte neuronal programada. Se ha postulado una reducción del desarrollo madurativo del sistema límbico.

En el cerebelo, todos los cerebros estudiados mostraron una disminución del número de células de Purkinje, especialmente en el neocerebelo posterobasal y en la corteza adyacente arquicerebelosa (porción posterior e inferior del cerebelo) [5].

Un hallazgo interesante es que el núcleo olivar inferior no mostró la pérdida neuronal retrógrada esperada. Esto sugiere que lo que haya sucedido en el cerebro de individuos con autismo ocurrió hacia las 30 semanas de edad gestacional intrauterina, antes de que se estableciera la conexión entre la oliva y las células de Purkinje.

Aspectos neuroanatomopatológicos relevantes

- El peso del cerebro de los niños autistas menores de 12 años era mayor que el esperado para niños de la misma edad y sexo [6]. Otros trabajos informaron que el peso del cerebro de adultos autistas era levemente inferior en 100 a 200 g que los esperados para la edad y sexo [7].
- Las anomalías más consistentes descritas por Bauman y Kemper [8] se encontraron en el sistema límbico, el cerebelo y la oliva inferior. Comparados con individuos controles, los sujetos autistas mostraban: a) Menor tamaño neuronal; b) Aumento del empaquetamiento de la densidad celular en el hipocampo, la amígdala, los cuerpos mamilares, el giro cingulado anterior y el núcleo del septo (todas estas áreas están relacionadas unas con otras por circuitos de interconexión y desarrollan la mayor porción del sistema límbico del cerebro); y c) Afectación del desarrollo del árbol dendrítico del complejo hipocampal.

Probablemente múltiples causas y la interacción de factores genéticos y ambientales provoquen una anomalía en el desarrollo del cerebro.

Aceptado: 13.06.05.

^a Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). ^b Centro de Neurodesarrollo Interdisciplinar (Red CENIT). ^c Servicio de Neuropediatria. Hospital Universitario La Fe. Valencia, España.

Correspondencia: Dr. Fernando Mulas. Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP). Artes Gráficas, 23, bajos. E-46010 Valencia. E-mail: fmulasd@meditex.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Si bien todo esto no es suficiente para explicar la patogénesis, sabemos que tanto en humanos como en animales las estructuras mediales del lóbulo temporal, en especial el hipocampo y la amígdala, tienen importancia en la cognición, el aprendizaje, las emociones y la conducta.

- En el cerebelo se hallaron afectadas primariamente: a) Las porciones inferiores y laterales de los hemisferios; b) Disminución del número de células de Purkinje y granulares sin pérdida neuronal en los núcleos olivares inferiores; c) Presencia de algunas neuronas hipertróficas, sugiriendo que esta anomalía tiene un origen prenatal antes de las 30 semanas de gestación, previamente a que se generen las conexiones entre la oliva inferior y las células de Purkinje. Sabemos que el cerebelo juega un rol de mediador y modulador en algunos aspectos del aprendizaje y la conducta afectiva. Creemos entonces que es interesante relacionar los efectos de las anomalías prenatales del sistema límbico y el cerebelo ya que una temprana disfunción de estos circuitos podría tener importancia en la adquisición y procesamiento de información durante la vida y jugar un rol aún desconocido en el desarrollo del autismo.
- Un estudio realizado en el cerebro de tres autistas adultos y un niño evidenció afectación del lóbulo frontal, dos de ellos en engrosamiento de la corteza frontal, y en un adulto y el niño, anomalías en el patrón laminar también de la corteza frontal. Tres de ellos tenían además disminución del número de células de Purkinje en el vermis y los hemisferios cerebelosos, y uno, ausencia de células de Purkinje en el vermis [9].

Estos nuevos estudios *post mortem* no sólo proveen la primera evidencia anatómica de anomalías en el lóbulo frontal, sino que evoca la posibilidad de que estas anomalías ocurran en conjunción con anomalías cerebelosas ya establecidas.

Se podría pensar entonces que el desarrollo de ambas áreas está ligada por una causa común, por ejemplo, un defecto genético o interacciones anormales de ambas regiones, como una señal neural anormal que afecte el desarrollo anatómico a las cuales la misma es enviada.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, se reconoce el hecho de que señales anormales subcorticales pueden afectar el desarrollo de la corteza cerebral y un relativo exceso de señales de actividad neural puede incluso llevar a un agrandamiento de elementos neuronales [10].

Así, una actividad neural anormal en las proyecciones del cerebelo talamocorticales (las cuales podrían producirse como resultado de una reducción temprana del número de células de Purkinje) podría ser la causa del mal desarrollo del lóbulo frontal y de otras regiones que reciban este estímulo.

Evidencias por neuroimágenes

El avance en las técnicas neurorradiológicas, especialmente, ha permitido comprender muchos aspectos clínicos y patológicos. Sus rasgos característicos son: a) Dilatación ventricular, y b) Disminución del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la ínsula bilateral.

Neuroencefalografía

Una de las técnicas más antiguas mediante la cual se había informado del agrandamiento de los ventrículos laterales en pacientes autistas.

Tomografía axial computarizada

Muchos de los hallazgos de la TAC se relacionaron con entidades asociadas al autismo (fenómenos destructivos o malformativos), siendo en general normales al no identificarse una entidad específica. No obstante, Rosenbloom et al encontraron que un 15% de la población de autistas estudiados presentaban dilatación de los ventrículos laterales, aunque esta asociación no pudo relacionarse con la gravedad del cuadro conductual.

Resonancia magnética

Este estudio por imágenes ha sido uno de los que más observaciones e interpretaciones ha permitido en los últimos años. Muchas anomalías se han detectado, aunque todavía hoy ninguna de ellas se considera específica o patognomónica:

- Alteraciones cerebelosas: pérdida neuronal del vermis y de los lóbulos VI y VII.
- Pérdida de volumen parietal bilateral.
- Adelgazamiento de la parte posterior del cuerpo caloso.
- Agenesia de la oliva superior.
- Disgenesia del núcleo facial.
- Disminución de las neuronas de Purkinje.
- Hipoplasia del tronco cerebral.
- Aumento del tamaño de la amígdala.
- Ventriculomegalia.

Courchesne et al [11] llamaron la atención sobre los hallazgos en RM, en el cerebelo de autistas, e informaron de hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso en el 50% de los autistas de alto rendimiento.

Más tarde informaron de una distribución bimodal, definiendo dos subtipos, uno con hipoplasia de ambos lóbulos y otro con hiperplasia, aunque predominando la primera [12].

Basándose en estos hallazgos, los autores propusieron una teoría del autismo sugiriendo que la afectación del rendimiento de los circuitos neocerebelosos podría influir en el desarrollo o funcionamiento de uno o más sistemas del tronco cerebral o el tálamo, afectando la atención, la iniciativa conductual y la regulación de la actividad autonómica y motora.

Se ha informado también de disminución de tamaño del cuerpo caloso en el área posterior y media [13] en pacientes en los que se había detectado aumento en el volumen de los lóbulos temporales, parietales y occipitales, sin alteraciones en los lóbulos frontales [14].

Esta disociación entre la corteza y el cuerpo caloso se interpretó como una evidencia de desarrollo anormal de la conexión neural entre los hemisferios.

Recientemente Carper y Courchesne [15] describieron una relación inversa entre el lóbulo frontal y el tamaño del cerebelo en niños autistas, demostrando a través de la RM un aumento en el tamaño de los lóbulos frontales y que este aumento mostraba una relación con el grado de anomalía cerebelosa.

Estos hallazgos coinciden con informes neuropatológicos y suman argumentos a favor de la teoría de la afectación cerebelo-softfrontal previamente analizada.

Resonancia magnética funcional (RMf)

Este estudio muestra una excelente resolución temporoespacial. Los estudios con autismo demuestran que, al realizar inferencias mentales acerca de los ojos (teoría de la mente), se produce una activación de las regiones frontotemporales, pero no de la amígdala [16].

Resonancia magnética con espectroscopia (RMes)

Estudia alteraciones metabólicas en el cerebro y cerebelo. En el autismo se observa una disminución significativa de la concentración de N-acetil-aspartato (NAA) en el cerebelo (por hipofunción o inmadurez neuronal) y una ínfima o nula variación en las cantidades de los otros metabolitos, como creatinina y colina [17,18]. Recientemente, Perich-Alsina et al [19] han demostrado en la población autista una disminución del NAA talámico en pacientes mayores de 7 años y no antes de esta edad, lo que sugiere interrupción y regresión en el desarrollo madurativo neuronal, en el que también participaría el tálamo.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

Recientemente, Ohnishi et al [20], en un interesante trabajo en el que estudiaron por SPECT a 23 niños autistas, detectaron disminución en el flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo de la ínsula bilateral, en el giro temporal superior y en la corteza prefrontal izquierda. Al analizar los hallazgos y correlacionarlos de acuerdo a los trastornos conductuales observaron que cada uno estuvo asociado a un patrón de perfusión específico en el sistema límbico y en la corteza frontal. Alteraciones en la perfusión en la zona medial de la corteza prefrontal y en el giro cingulado se asociaron a trastornos en la comunicación y la interacción social relacionados con la teoría de la mente, mientras que las conductas obsesivas y la tendencia a la monotonía se relacionaron con alteraciones en el área medial del lóbulo temporal derecho.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Los resultados del empleo de esta técnica en autistas demuestra, sólo en algunos estudios, ligeros aumentos en la utilización global basal de la glucosa cerebral, especialmente en áreas como los núcleos de la base y los lóbulos frontal, temporal y parietal. Otro estudio realizado en cinco autistas de alto funcionamiento mostró una dominancia hemisférica inversa durante la estimulación auditiva verbal [21].

Estudios con PET en sujetos del sexo masculino con autismo han demostrado una alteración en la síntesis de la serotonina en la vía dentodotalamocortical, documentándose una ausencia del período normal de elevada síntesis de serotonina cerebral en niños con autismo [22].

El estudio de Muñoz-Yunta et al [23] proporciona evidencia sobre la correlación positiva y significativa entre los hallazgos de la PET y de los potenciales evocados somatosensoriales (PES), coincidiendo una disminución bilateral de la captación de FDG (fluor-2-dioxi-D-glucosa marcada con 18F), principalmente en las regiones talámicas y alteraciones hipotalámicas, así como de los lóbulos frontal y temporal, y una abolición bilateral de las respuestas somestésicas corticales.

Evidencias neuroquímicas

- Elevación de los niveles plaquetarios de serotonina.
- Elevación de los niveles plasmáticos de norepinefrina.
- Titulación de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina.
- Activación parcial o incompleta de las células T.

Múltiples son los neurotransmisores investigados –como serotonina, dopamina, noradrenalina, opioides endógenos, hormona tiroidea y cortisol– y estudios del metabolismo de aminoácidos y de las purinas. El hallazgo neuroquímico más consistente en

el autismo ha sido la elevación de niveles de serotonina en las plaquetas.

Evidencias neurofisiológicas

Mucho se ha informado de ellas y si bien son numerosas las observaciones, ninguna ha resultado específica del autismo. A continuación analizaremos las descripciones más significativas en las diversas áreas.

Electroencefalografía (EEG)

Existe un mayor riesgo de padecer epilepsia que en la población general. Se ha informado de anomalías en el EEG en el 30-40% de autistas, aunque este porcentaje puede aumentar hasta un 80% si se llegan a realizar tres EEG al mismo paciente [24].

Los hallazgos electroencefalográficos en general consisten en descargas focales o difusas de espigas, paroxismos de espigas y ondas lentas, e incluso patrón mixto en un tercio de los casos. En general no se detectó predilección hemisférica regional.

Los trazados electroencefalográficos fueron anormales en un porcentaje que varía en la literatura desde el 13 al 83%. En el estudio de Tuchman et al [25] se muestra una incidencia del 29% sobre una población total de 421 niños autistas. En este estudio se muestran las siguientes anomalías:

- Enlentecimiento focal, uni o bilateral.
- Enlentecimiento generalizado.
- Puntas focales izquierdas o derechas.
- Puntas centroparietales.
- Puntas bilaterales o multifocales.
- Punta-onda generalizada.

En estudios con telemetría con EEG y vídeo durante 23 horas en niños con trastornos del espectro autista y regresión, pero sin convulsiones, se ha hallado que un 46% de ellos presentan EEG epileptiforme [26].

Según Valdizán [27], en cuanto a la organización del sueño, los resultados de los PSG nocturnos de los niños con espectro autista muestran una reducción en el número de ciclos de sueño; son niños que tienden a dormir menos horas que el grupo control, aunque con una mayor profundidad tras el primer tercio de la noche por incremento de las fases más lentas, pero no del sueño REM. Ello indica que necesitan un incremento en la cantidad de ondas lentas que les facilite una mayor restauración cerebral y somática. Este hecho se reafirma al ser semejante la organización de su primer ciclo de sueño al del grupo control, ciclo que resulta fundamental en el niño para la restauración orgánica, con mayor porcentaje en las fases III y IV, y que se produce inmediatamente a la actividad de la vigilia.

Magnetoencefalografía (MEG)

Es un estudio basado en los mismos principios del EEG y parece permitir un diagnóstico más claro y preciso de los síndromes asociados al espectro autista. La MEG [28] constituye una técnica realmente no invasiva, que mide los campos magnéticos generados por el flujo de corriente intracelular producido en las dendritas de las neuronas piramidales. Este tipo de medida directa de la actividad neuronal permite obtener mapas de la actividad cerebral con una alta resolución espacial (fusionando con una RM morfológica) y una alta resolución temporal, del orden de los milisegundos. Esta excelente combinación espaciotemporal convierte a la MEG en una técnica muy prometedora para el estudio de las funciones cognitivas.

Existen diferentes procedimientos útiles para el registro de la actividad cerebral relacionada con el proceso de lenguaje, como RMf, PET o SPECT. Sin embargo, la MEG es capaz de localizar con una alta precisión las áreas donde se localiza el lenguaje y describir en milisegundos los patrones de actividad en serie o en paralelo de las diferentes regiones cerebrales, realizando un registro completamente no invasivo. Por tanto, la MEG puede ofrecer un mapa espaciotemporal completo de la actividad relacionada con esta función cognitiva.

La comparación de estos patrones de actividad espaciotemporal con el test de amital intracarotídeo indica un alto porcentaje de acuerdo en todos los estudios realizados. Sin embargo, en todos los trabajos se evidencia que la MEG, además de ofrecer la posibilidad de lateralizar el lenguaje, permite conocer cuáles son las áreas del lenguaje dentro de ese hemisferio dominante, y establecer los patrones temporales que indican la organización secuencial o en paralelo de las diferentes áreas activadas. Los estudios con estimulación eléctrica cortical vienen a confirmar la alta precisión espacial en la localización de las áreas del lenguaje dentro del hemisferio dominante.

El patrón de dipolos es fiel y constante en los pacientes con espectro autista. Según Muñoz-Yunta et al [29,30], esta técnica de MEG se configura como la más sensible para el estudio de este espectro, especialmente cuando se asocia a un trastorno epiléptico sobreañadido.

Potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT)

Haciendo abstracción de los casos de hipoacusia asociada, los PEAT en niños autistas han revelado anormalidades, aunque no específicas ni consistentes. También se ha informado de la ausencia del componente frontal negativo Nc en individuos autistas. Los mismos estudios sugerirían que las vías subcorticales están básicamente intactas, pero que habría anormalidades neurofisiológicas en las cortezas frontales y parietales de asociación, lo cual se interpreta como una afectación en los mecanismos de atención selectiva. Los PEAT son normales. Sin embargo, los potenciales relacionados a los eventos son patológicos o están abolidos, sugiriendo anormalidades en los procesamientos corticales [31].

P-300

También se han informado de anormalidades en la P300, con disminución o ausencia de ella [31].

TRASTORNOS ASOCIADOS AL AUTISMO

Autismo idiopático

En la mayoría de los autistas no se encuentra etiología específica asociada.

Autismo secundario relacionado con enfermedades congénitas y adquiridas

- Rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus.
- Síndrome de Moebius.
- Hipomelanososis de Ito.
- Síndrome de Dandy-Walker.
- Síndrome de Cornelia de Lange.
- Síndrome de Soto.
- Síndrome de Goldenhar.
- Síndrome de Williams.
- Microcefalia, hidrocefalia.
- Síndrome de Joubert.
- Encefalitis herpética.
- Espasmos infantiles.
- Ingestión de plomo.
- Meningitis.
- Tumores del lóbulo temporal.

Autismo secundario relacionado con causas genéticas y metabólicas

- Anomalías cromosómicas, fragilidad del cromosoma X, trastornos autosómicos o ligados al sexo.
- Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis.
- Amaurosis congénita de Leber.
- Fenilcetonuria.
- Histinemia.
- Lipofuscinosis ceroida.
- Hiperlactemia.
- Enfermedad celíaca.
- Trastornos metabólicos de la purina.
- Adrenoleucodistrofia.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Síndrome de Angelman.

CONCLUSIONES

La dimensión del espectro autista abarca una complejidad clínica considerable que es, a su vez, expresión de la multitud de sistemas implicados en el funcionamiento del sistema nervioso central, evidenciando distintos factores biológicos que ponen en discusión los factores que, de una forma más objetiva, parecen implicados en una etiología definida.

Es evidente que todavía no se conocen con precisión las causas determinantes del espectro autista y posiblemente sea útil analizar los casos con una etiología conocida y correlacionarlos con otros similares. Esta asociación de hallazgos y estudios futuros probablemente permita definir mejor las bases y el sustrato del origen complejo y múltiple del espectro autista, lo que posibilitará un acercamiento terapéutico más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics* 1991; 87: 751-60.
2. Tuchman RF. Cómo construir un cerebro social: lo que nos enseña el autismo. *Rev Neurol Clin* 2000; 1: 20-33.
3. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 645-52.
4. Bauman ML, Kemper TL. Limbic involvement in a second case of early infantile autism. *Neurology* 1987; 37 (Suppl 1): 147.
5. Bauman ML, Kemper TL. Limbic and cerebellar abnormalities-consistent findings in infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47: 369.
6. Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couter A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993; 341: 1225-6.
7. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998; 121: 889-905.
8. Bauman ML, Kemper TL. Is autism a progressive process? *Neurology* 1997; 48 (Suppl 1): 285.
9. Bailey A, Philips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 89-126.
10. Quartz SR, Sejnowski TJ. The neural basis of cognitive development: a constructivist manifesto. *Behav Brain Sci* 1998; 20: 537-96.
11. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988; 318: 1349-54.

12. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Hass RH, et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 123-30.
13. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 530-6.
14. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1051-5.
15. Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 2000; 123: 836-44.
16. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SCR. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 355-64.
17. Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999; 41: 517-9.
18. Chugani DC, Sundram BS, Behen M, Lee ML, Moore GJ. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 635-41.
19. Perich-Alsina J, Aduna de Paz M, Valls-Santasusana A, Muñoz-Yunta JA. Espectroscopía talámica por resonancia magnética en el autismo. *Rev Neurol* 2002; 34: 68.
20. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1838-44.
21. Müller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ, et al. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 19-31.
22. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999; 45: 287-95.
23. Muñoz-Yunta JA, Valls-Santasusana A, Torrent-Font C, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz A. Nuevos hallazgos funcionales en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 193.
24. Small JO. EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol Psychiatry* 1975; 10: 355-97.
25. Tuchman R, Jayakar P, Y aylali I, Villalobos R. Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *CNS Spectrums* 1997; 3: 61-70.
26. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1991; 99: 560-6.
27. Valdizán JR, Abril-Villalba B, Méndez-García M, Sans-Capdevila O. Polisomnograma nocturno en el autismo infantil sin epilepsia. *Rev Neurol* 2002; 34: 1101.
28. Maestú F, Quesney-Molina F, Ortiz-Alonso T, Fernández-Lucas A, Amo-Usanos C, Campo Martínez-Lage P, et al. Cognición y redes neurales: una nueva perspectiva desde la neuroimagen funcional. *Rev Neurol* 2000; 37: 962.
29. Muñoz-Yunta JA, Salvadó-Salvadó B, Ortiz-Alonso T, Amo-Usanos C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S61.
30. Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Amo-Usanos C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Estudio mediante magnetoencefalografía de los trastornos generalizados del desarrollo. Nueva propuesta de clasificación. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S28.
31. Valdizán JR, Abril-Villalba B, Méndez-García M, Sans-Capdevila O, Pablo-Zaro MJ, Peralta-Nadal MP, et al. Potenciales evocados cognitivos en niños autistas. *Rev Neurol* 2003; 36: 425.