

The Elusive Etiology of Autism: Nature and Nurture?

Autism spectrum disorder (ASD) is a serious neurodevelopmental disorder encompassing severe deficits in social communication and language development, and associated with repetitive, stereotypic behaviors. It is estimated that as many as 1 in 150 children in the United States are affected (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

Over the past decade, we have witnessed remarkable scientific advancements in our ability to explore the origins and manifestations of autism, using tools such as genome-wide microarray analyses, functional neuroimaging and automated eye tracking. Yet, despite these innovations, we have failed to uncover a core psychobiological deficit for autism. Without such an understanding, treatment options are limited to various combinations of child-directed therapy, with minimal data supporting effectiveness (Ospina et al., 2008). With the dramatic rise in the number of children diagnosed with autism (Blaxill, 2004) comes an escalating burden for schools, governments and society to provide intensive and costly services. Clearly, understanding the etiology of autism is of paramount importance.

Over the past 60 years, the pendulum of public and scientific opinion on the etiology of autism has swung between two extreme positions: (1) that autism is caused by some specific genetic abnormality, spawning a search for the "autism gene", and (2) that autism is the result of some specific environmental factor or condition, including a "lack of maternal warmth" (Kanner, 1949). Although the etiology of autism has remained elusive, the evidence to date has strongly refuted both of these extreme positions.

As one of the first to systematically examine and describe a cohort of children with autism, Kanner hypothesized that these children were both genetically predisposed to develop autism, but also affected by parenting behavior. In his original 1943 paper, he stated that they "come into the world with innate inability to form the usual, biologically provided affective contact with people", while he questioned "whether or to what extent [parenting behaviors and characteristics] contributed to the condition of the children" (Kanner, 1943). Based on his observations of the families of children with autism, he later suggested that autism may be caused by a "genuine lack of maternal warmth" (Kanner, 1949). However, this idea was directly confronted by a psychologist named Bernard Rimland (who was also the parent of an ASD child) in his book, "Infantile Autism: The Syndrome and its Implications for a Neural Theory of Behavior" (Rimland, 1964). Herein he proposed a purely biological mechanism for the etiology of autism.

Nature: The Contribution of Genetics

Over subsequent years, epidemiological studies have pointed to a genetic etiology of autism, with up to 60% concordance in monozygotic twins compared with ~5% for dizygotic pairs (Bailey et al., 1995). Nevertheless, affected monozygotic twins did not exhibit similar autistic characteristics, any more so than dizygotic twins (Le et al., 1996), implying that non-genetic or epigenetic factors were also likely to be important.

Today, with the availability of genome-wide array analyses, multiple genetic markers of autism susceptibility have been identified, such as genes encoding for neuronal cell-adhesion molecules (Wang et al., 2009) and copy number variations in surrounding regions (Glessner et al., 2009). However, these

L'eziologia elusiva dell'autismo: natura e cultura?

Disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disordine dello sviluppo neurologico grave che comprende gravi deficit nella comunicazione sociale e lo sviluppo del linguaggio, e associati con ripetitivi, comportamenti stereotipati. Si stima che siano colpiti fino a 1 su 150 bambini negli Stati Uniti (Centers for Control and Prevention, 2007).

Negli ultimi dieci anni, abbiamo assistito a notevoli progressi scientifici in la nostra capacità di esplorare le origini e le manifestazioni di autismo, utilizzando strumenti quali analisi genome-wide microarray, neuroimaging funzionale e automatizzato eye tracking. Eppure, nonostante queste innovazioni, non siamo riusciti a scoprire un nucleo deficit psicobiologica per l'autismo. Senza tale comprensione, le opzioni di trattamento sono limitate a varie combinazioni di terapia – diretta al bambino, con dati minimi di sostegno alla loro efficacia (Ospina et al., 2008). Con il drammatico aumento del numero di bambini con diagnosi di autismo (Blaxill, 2004) arriva un crescente onere per le scuole, i governi e la società a fornire servizi intensivi e costosi. Chiaramente, capire l'eziologia dell'autismo è di fondamentale importanza.

Negli ultimi 60 anni, il pendolo dell'opinione pubblica e scientifico sulla eziologia di autismo ha oscillato tra due posizioni estreme: (1) che l'autismo è causato da qualche anomalia genetica specifica, generando una ricerca del "autismo gene", e (2) che l'autismo è il risultato di qualche fattore ambientale specifico o condizione, tra cui una "mancanza di calore materno" (Kanner, 1949). sebbene l'eziologia dell'autismo è rimasto evasivo, le prove fino ad oggi ha fortemente confutato entrambe queste posizioni estreme.

Come uno dei primi a esaminare sistematicamente e descrivere una coorte di bambini con autismo, Kanner ipotizzato che questi bambini erano entrambi geneticamente predisposti a sviluppare l'autismo, ma anche influenzata dal comportamento dei genitori. nella sua originale 1943 di carta, ha affermato che essi "vengono al mondo con innata incapacità di formare il solito, biologicamente disponibile affettiva contatto con persone", mentre ha messo in discussione "se e in che misura [comportamenti genitoriali e le caratteristiche] hanno contribuito alla condizione dei bambini" (Kanner, 1943). Sulla base delle sue osservazioni delle famiglie dei bambini con autismo, egli poi suggerito che l'autismo può essere causato da un "genuino mancanza di materna calore" (Kanner, 1949). Tuttavia, questa idea era direttamente di fronte a una psicologo di nome Bernard Rimland (che era anche il genitore di un bambino ASD) in il suo libro, "Autismo infantile: la sindrome e le sue implicazioni per una neurale Teoria della Behavior" (Rimland, 1964). Qui ha proposto una puramente biologico meccanismo per l'eziologia dell'autismo.

Natura: Il contributo della genetica

Negli anni successivi, studi epidemiologici hanno evidenziato una genetica eziologia dell'autismo, con fino al 60 % di concordanza nei gemelli monozigoti rispetto con ~ 5 % per le coppie dizigoti (Bailey et al., 1995). Tuttavia, gemelli monozigoti colpiti non presentano caratteristiche autistiche simili più che i gemelli dizigoti (Le et al., 1996), il che implica che fattori non genetici o epigenetici sono anche probabilmente importanti.

Oggi, con la disponibilità di analisi matrice-genoma, più marcatori di suscettibilità genetica per l'autismo sono stati identificati come geni codificanti per le molecole neuronali di adesione cellulare (Wang et al., 2009) e il numero di copie variazioni nelle regioni circostanti (Glessner et al., 2009). Tuttavia, questi fattori che

factors appear to explain only a small degree of variance (Geschwind, 2008; Sutcliffe, 2008). Other rare genetic disorders, such as Fragile X syndrome and tuberous sclerosis, have been associated with a higher rate of autism, although each possesses fundamentally different genetic abnormalities (Levitt and Campbell, 2009). One recently discovered functional class of autism-associated genes is regulated by neuronal activity, suggesting that both genetic variation and experience may contribute to the development of autism (Morrow et al., 2008). Thus, current models propose that multiple genetic, epigenetic and environmental factors may contribute to the etiology of autism (Geschwind, 2008).

Nurture: The Contribution of Social Environment

Even before the careful descriptions of ASD patients were published by Kanner and Asperger, isolated cases were reported of children exhibiting autistic features, who had been exposed to severe trauma or deprivation (Wolff, 2004). Harlow's studies of rhesus monkeys exposed to severe maternal deprivation also revealed behavioral characteristics resembling that of autism (Harlow and Harlow, 1972). In 1999, "quasi-autistic" traits were described in up to 12% of Romanian orphans exposed to severe deprivation, who were later adopted in the UK, with symptoms related to the age of adoption (Rutter et al., 1999). At age 4, these children were clinically indistinguishable from children with "typical" autism, although differences in behavior and response to treatment emerged over time (Rutter et al., 2007). Rutter and colleagues proposed that "social privation might also impair developmental programming for aspects of psychological functioning relevant to the genesis of autism". Many congenitally blind children also exhibit characteristics of autism, to varying degrees. A spectrum of autistic features has been observed in visually impaired children (Hobson and Bishop, 2003), with autistic features significantly correlated with severity of blindness and mental retardation (Mukaddes et al., 2007). This leads to the question: are there mechanisms which may account for the observed relationship between sensory deprivation, congenital blindness and autism?

Face Processing, Oxytocin and Autism

Both Dawson (2008) and Schultz (2005) have hypothesized that basic deficits in social perception may underlie many of the other developmental and behavioral abnormalities seen in autism. They hypothesize that a set of defining experiences early in development may critically affect the development of multiple neural systems. Just as visual deprivation during a critical period of development may result in long-term visual impairment (Wiesel and Hubel, 1965), it is proposed that social deprivation – either externally or internally derived – may contribute to impairment in social development.

While face processing is a key factor in the development of social perception, it is severely impaired in autistic children. Numerous studies have noted face processing deficits using ERP (Dawson et al., 2005b), as well as an impaired ability to recognize faces (Klin et al., 1999) and to fixate on the eyes of others (Jones et al., 2008). Functional MRI studies have demonstrated reduced activation of the fusiform face area when viewing or discriminating faces of unknown adults (Pierce and Redcay, 2008; Schultz, 2005). While infants possess an innate perceptual bias for face-like shapes, the capacity to distinguish facial features develops during the first year of life (Cassia et al., 2006; Gliga and Csibra, 2007). It is proposed that some cases of ASD may result from a deficit in

sembrano spiegare solo una piccola quantità di varianza (Geschwind, 2008; Sutcliffe, 2008). Altre malattie genetiche rare, come la sindrome X Fragile e sclerosi tuberosa, sono stati associati a un più alto tasso di autismo, anche se ognuno possiede fondamentalmente diverse anomalie genetiche (Levitt e Campbell, 2009). Una classe funzionale recentemente scoperto di autismo – associato geni è regolata da attività neuronale, suggerendo che sia la variazione genetica ed esperienza può contribuire allo sviluppo di autismo (Morrow et al., 2008). Così, i modelli attuali propongono che più genetica, epigenetica e fattori ambientali possono contribuire alla eziologia dell'autismo (Geschwind, 2008).

Accrescimento: il contributo di Ambiente Sociale

Anche prima che le descrizioni accurate dei pazienti con ASD sono stati pubblicati da Kanner e Asperger, casi isolati sono stati segnalati dei bambini esibendo autistico caratteristiche, che erano stati esposti a gravi traumi o la privazione (Wolff, 2004). Gli studi di Harlow di scimmie rhesus esposte a grave privazione materna anche caratteristiche comportamentali rivelato simile a quella di autismo (Harlow e Harlow, 1972). Nel 1999, tratti "quasi- autistici " sono stati descritti fino al 12 % di Gli orfani rumeni esposti a grave privazione, che furono poi adottate in UK, con sintomi correlati all'età di adozione (Rutter et al., 1999). all'età 4, questi bambini erano clinicamente indistinguibili dai bambini con " Tipica " autismo, anche se le differenze di comportamento e risposta al trattamento emerse nel corso del tempo (Rutter et al., 2007). Rutter e colleghi hanno proposto che "Privazione sociale potrebbe anche mettere in pericolo la programmazione dello sviluppo per gli aspetti di funzionamento psicologico rilevante per la genesi di autismo". Molti bambini congenitamente ciechi anche presentano caratteristiche di autismo, per vari gradi. Uno spettro di tratti autistici è stata osservata visivamente bambini disabili (Hobson e Bishop, 2003), con caratteristiche autistiche significativamente correlato con la gravità della cecità e ritardo mentale (Mukaddes et al., 2007). Questo porta alla domanda: esistono meccanismi che può spiegare la relazione osservata tra privazione sensoriale, cecità congenita e l'autismo?

Processing dei volti, ossitocina e autismo

Entrambi Dawson (2008) e Schultz (2005) hanno ipotizzato che i deficit di base percezione sociale può essere alla base molti degli altri evolutivo e comportamentale anomalie osservate nell'autismo. Essi ipotizzano che una serie di definire esperienze nelle prime fasi dello sviluppo possono critico influenzare lo sviluppo di più sistemi neurali. Proprio come la privazione visiva durante un periodo critico di sviluppo può provocare a lungo termine disabilità visiva (Wiesel e Hubel, 1965), si propone di privazione sociale - esternamente o internamente derivato - può contribuire alla compromissione nello sviluppo sociale. Mentre il trattamento viso è un fattore chiave per lo sviluppo della percezione sociale, è gravemente compromessa nei bambini autistici. Numerosi studi hanno notato il viso deficit di elaborazione utilizzando ERP (Dawson et al., 2005b), nonché una alterata capacità di riconoscere facce (Klin et al., 1999) e di fissarsi su occhi dei altri (Jones et al., 2008). Studi di risonanza magnetica funzionale hanno dimostrato ridotta attivazione della zona viso fusiforme durante la visualizzazione o discriminare volti di adulti sconosciuti (Pierce e Redcay, 2008; Schultz, 2005). Mentre i neonati possiedono una polarizzazione percettiva innata per le forme viso -like, la capacità di distinguere tratti del viso si sviluppa durante il primo anno di vita (Cassia et al, 2006.; Gliga e Csibra, 2007). Si propone che alcuni casi di ASD possono

exposure to contingent, socially responsive facial expressions during a sensitive period of social development. Oxytocin (OT), a neuropeptide associated with social memory and learning, enhances direct eye gaze and the ability to identify and remember faces, as seen in blinded placebo-controlled trials (Guastella et al., 2008; Savaskan et al., 2008). OT receptor expression also appears to be programmed by early life experience via epigenetic mechanisms (Champagne et al., 2001, 2006), with decreased expression seen in the brains of animals who received lower levels of contingent maternal care in infancy. OT deficits in humans have also been implicated in autism, with reduced peripheral OT levels observed in autistic subjects (Green et al., 2001; Modahl et al., 1998). Furthermore, intravenous OT produces a reduction in stereotypic behaviors in adult ASD subjects (Hollander et al., 2003). Together, these studies suggest that OT may play an important role in promoting social perception, while deficits may be associated with the development of autism.

Conclusions: Nature and Nurture?

As originally observed by Kanner, and confirmed in numerous recent studies, parents of autistic children often exhibit similar characteristics, including face processing deficits, aloofness, behavioral rigidities, and pragmatic language deficits (Dawson et al., 2005a; Piven et al., 1994, 1997). While these characteristics have generally been ascribed to a genetically based "broad autism phenotype", it is also possible, as Kanner first proposed, that "the patient, endowed with an innate disability to relate to people, is further influenced adversely by the parents' emotional detachment" (Kanner, 1965). Is it possible, for example, that the parents' face processing deficits may be causally linked to the deficits seen in their children? Furthermore, could "institutionalization" of infants, in the form of prolonged early non-parental care, be an additional risk factor for autism? As our understanding of epigenetics evolves, the answers may lie in how the social environment influences gene expression and social development. Thus, despite detours along the way, we return to the original observations of Kanner to propose that the true etiology of autism may incorporate both nature and nurture – genetically determined predispositions and the cumulative effects of exposure to adverse or atypical social environments.

derivare da un deficit in esposizione a potenziali, espressioni facciali socialmente sensibile durante un periodo sensibile dello sviluppo sociale.

L'ossitocina (OT), un neuropeptide associata con la memoria e l'apprendimento sociale, migliora sguardo degli occhi diretta e la capacità di identificare e ricordare le facce, come visto in studi clinici controllati con placebo in cieco (Guastella et al, 2008;. Savaskan et al., 2008). Espressione del recettore OT sembra anche essere programmato da primi anni di vita esperienza attraverso meccanismi epigenetici (Champagne et al., 2001, 2006), con diminuita espressione visto nel cervello di animali che hanno ricevuto bassi livelli di contingente cure materne nella prima infanzia. Deficit OT negli esseri umani sono stati anche implicati in autismo, con ridotti livelli OT periferici osservati in autistico soggetti (Green et al, 2001;... Modahl et al, 1998). Inoltre, per via endovenosa OT produce una riduzione dei comportamenti stereotipati in adulti ASD soggetti (Hollander et al., 2003). Insieme, questi studi suggeriscono che OT può giocare un importante ruolo nella promozione percezione sociale, mentre i deficit possono essere associati con il sviluppo di autismo.

Conclusioni: natura e accrescimento?

Come originariamente osservato da Kanner, e confermato da numerosi studi recenti, genitori di bambini autistici spesso mostrano caratteristiche simili, tra cui deficit di elaborazione viso, freddezza, rigidità comportamentali e pragmatico deficit del linguaggio (Dawson et al, 2005a,... Piven et al, 1994, 1997). mentre queste caratteristiche sono state generalmente attribuita ad una base genetica "ampio autismo fenotipo", è anche possibile, come prima proposto Kanner, che "il paziente, dotato di una disabilità innata di relazionarsi con le persone, è anche influenzate negativamente dal distacco emotivo dei genitori" (Kanner, 1965). È possibile, per esempio, che i deficit di elaborazione viso dei genitori possono essere nesso di causalità con i deficit visto in loro figli? Inoltre, potrebbe "Istituzionalizzazione" dei bambini, sotto forma di prolungata precoce non- genitori cura, essere un ulteriore fattore di rischio per l'autismo? Come la nostra comprensione della epigenetica si evolve, le risposte potrebbero trovarsi nel modo in cui l'ambiente sociale l'espressione genica influenze e lo sviluppo sociale. Così, nonostante deviazioni lungo la strada, torniamo alle osservazioni originali di Kanner a proporre che la vera eziologia di autismo può incorporare sia la natura e nutrire - predisposizioni geneticamente determinate e gli effetti cumulativi di esposizione ad ambienti sociali sfavorevoli o atipici.