

ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y MODALIDADES TERAPÉUTICAS DEL TRASTORNO DE ASPERGER

Jennifer Diaz* y Yolima Lopez y Paola Jimenez

RESUMEN

En el presente trabajo se revisó información actualizada acerca de la etiología, diagnóstico y modalidades terapéuticas del trastorno de Asperger, se realizó una búsqueda en la base de datos pubmed, donde se hallaron 138 artículos con la entrada "Asperger Syndrome", se tuvieron en cuenta los estudios de revisión, se seleccionaron además distintos meta análisis que condensan información amplia acerca del trastorno. Existe una guía de buena práctica para el Asperger desarrollada por investigadores de España.

Las conclusiones de la presente revisión indican que el trastorno de Asperger es un cuadro de origen multicausal, se dispone de múltiples teorías etiológicas, pero ninguna es definitiva; el diagnóstico de este trastorno es fundamentalmente clínico y debe ser realizado por un equipo interdisciplinario que contemple las diferentes variables del cuadro (biológicas, genéticas, psicológicas, psiquiátricas). (DUAZARY Suplemento 2011, 51 - 59).

Palabras clave: Asperger, trastorno, diagnóstico, etiología, terapia.

SUMMARY

In the present paper is to review current information about the etiology, diagnosis and therapeutic modalities of Asperger's disorder, we searched the PubMed database, where they found 138 items with the entry "Asperger Syndrome", were taken into studies account review, we selected different meta-analysis in addition to condense extensive information about the disorder. There is a good practice guide for the Asperger developed by researchers in Spain.

The conclusions of this review suggest that Asperger disorder is a picture of multicausal origin, there are multiple etiologic theories, but none are definitive diagnosis of this condition is essentially clinical and must be performed by an interdisciplinary team that includes the box variables (biological, genetic, psychological, psychiatric).

Keywords: Asperger disorder, diagnosis, etiology, therapy.

*Estudiantes del programa de Psicología de la Universidad del Magdalena.



INTRODUCCIÓN

El trastorno de Asperger (DSM-IV) es un cuadro crónico, de manifestación temprana que se encuentra clínicamente caracterizado por alteración de las relaciones sociales debido a carencias de mecanismos neurocognitivos que permiten captar los estados emocionales de las demás personas, déficit en la interpretación del lenguaje no verbal, lenguaje lineal (incapacidad para adaptar el discurso en función del contexto), dificultad en la comprensión de conceptos abstractos e inflexibilidad ante los cambios del ambiente^{1, 2}.

El trastorno de Asperger hace parte de los 5 denominados trastornos generalizados del desarrollo (los otros cuatro son, autismo, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno generalizado del desarrollo no especificado) que se consideran como los trastornos mentales más graves de la infancia^{3, 4} la prevalencia se ha establecido en 1/1000 y afecta de manera indistinta a todos los grupos étnicos, raciales y económicos⁵. Si bien el inicio es en los primeros años de vida, las alteraciones en el desarrollo psíquico y comportamental se extienden a lo largo de la vida⁶, debido a las limitaciones del funcionamiento social, emocional y comunicacional, los sujetos que padecen de este trastorno se enfrentan a serias dificultades en la adaptación a los diferentes circuitos comunitarios (familia, escuela, trabajo). El funcionamiento intelectual se encuentra afectado en la mayoría (no todos) los casos de síndrome de Asperger, sin embargo, el funcionamiento social genera mayores inconvenientes que el rendimiento intelectual⁷.

Los criterios diagnósticos establecidos por el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV-TR)⁸ para el trastorno de Asperger son los siguientes:

- Alteración cualitativa de la interacción social manifestada al menos por dos de las siguientes características:
 - Importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales como contacto ocular, expresión facial, posturas corporales y gestos reguladores de la interacción social
 - Incapacidad para desarrollar relaciones con compañeros apropiadas al nivel de desarrollo del sujeto

- Ausencia de la tendencia espontánea a compartir disfrutes, intereses y objetivos con otras personas (p. ej., no mostrar, traer o enseñar a otras personas objetos de interés)
- Ausencia de reciprocidad social o emocional
- Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, manifestados al menos por una de las siguientes características:
 1. Preocupación absorbente por uno o más patrones de interés estereotipados y restrictivos que son anormales, sea por su intensidad, sea por su objetivo.
 2. Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos, no funcionales.
 3. Manierismos motores estereotipados y repetitivos (p. ej., sacudir o girar manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo).
 4. Preocupación persistente por partes de objetos.
- El trastorno causa un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, laboral y otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- No hay retraso general del lenguaje clínicamente significativo (p. ej., a los 2 años de edad utiliza palabras sencillas, a los 3 años de edad utiliza frases comunicativas).
- No hay retraso clínicamente significativo del desarrollo cognoscitivo ni del desarrollo de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo (distinto de la interacción social) y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.
- No cumple los criterios de otro trastorno generalizado del desarrollo ni de esquizofrenia.

Los avances en investigación, han logrado establecer un mayor conocimiento de este trastorno, sin embargo, aún se carece de una explicación etiológica definitiva, y se carece de protocolos de intervención estandarizados. En la presente revisión, se expondrán las diferentes hipótesis etiológicas que explican el origen del trastorno, la manera de llegar a su diagnóstico y las rutas de intervención que existen para su tratamiento.

HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS

TEORÍA GENÉTICA

Esta teoría plantea que existe una vulnerabilidad genética que se expresa en diferentes grados de severidad, considerando que el Asperger forma parte del

espectro autista, se puede considerar que el autismo es el fenotipo más grave, seguidamente del Asperger y por último estaría el fenotipo amplio, con manifestaciones sutiles, que permiten un correcto funcionamiento en los diferentes contextos⁹.

Se ha reportado una asociación del gen DISC1 (cromosoma iq42) con el síndrome de Asperger y otros trastornos psiquiátricos. El polimorfismo de un nucleótido en este gen y el síndrome de Asperger se encuentran asociados (rs1322784, p = 0, 0058)¹⁰.

Una característica para destacar, es que si bien se ha avanzado en esta teoría, y particularmente en la identificación de ciertos genes asociados, actualmente no se ha encontrado el gen específicamente ligado con el trastorno de asperger. En la actualidad existen intereses científicos y corporativos por descifrar el entramado genético que explique el origen del Asperger; algunas de estas investigaciones se centran en el estudio del árbol genealógico a través de análisis de ligamento, que han identificado loci cromosómicos y polimorfismos de genes, incluidos los cromosomas 2q, 7q, 15q, 16q y 17q. También se han desarrollado estudios grandes de asociación de genoma completo y exploraciones donde se han identificado mutaciones de genes candidatos para el trastorno de Asperger; algunas de estas mutaciones son familiares, y otras son de "novo", es decir, se presentan solo en el individuo afectado¹¹.

Los hallazgos en esta línea de investigación resultan prometedores, sobre todo por la posibilidad de establecer diagnósticos tempranos, incluso prenatales del trastorno.

TEORÍA BIOLÓGICA

En la actualidad no se han identificado marcadores biológicos para el trastorno de Asperger, existen ciertas técnicas de neuro imagen y neuro fisiología que permiten acceder a información interesante acerca del trastorno, sin embargo, no existe ninguna prueba biológica que permita confirmar o descartar la patología. Los hallazgos en esta área apuntan a identificar ciertas regiones y procesos a nivel del sistema nervioso central¹² especialmente se ha asociado el Asperger con el córtex prefrontal (amígdala, cerebelo, lóbulo frontal), este circuito se encuentra estrechamente vinculado con la planificación, memoria de trabajo, control de la atención, inhibición de respuestas inadecuadas, experiencia de la emoción y la vinculación de los sentimientos en la toma de decisiones¹³.

En recientes investigaciones se ha encontrado una disminución de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} en la región del cíngulo anterior y posterior, así como en los lóbulos frontales y temporales superiores; se ha encontrado que esta disminución se halla asociada con una pobre comunicación social¹⁴.

Existen variados estudios que prueban la relación de aspectos biológicos con el trastorno de Asperger, en uno de estos estudios se comparó a dos grupos de niños (un grupo de niños que reunían características para trastorno de Asperger y un grupo control) a los dos grupos se les presentaron fotografías con rostros, a través de valoración con resonancia magnética se pudo establecer que en el grupo control se activaron las áreas de percepción facial (corteza fusiforme y extratridada), el grupo de niños con Asperger, mostró una activación de menor intensidad^{15,16}, otro estudio realizado, señaló que ante la tarea de reconocer las emociones y pensamientos de otra persona a través de la mirada, el grupo de niños con Asperger activaban las regiones fronto-temporales, pero no la amígdala, como sí ocurrió con el grupo control; este hallazgo señala a disfunciones de la amígdala como factor etiológico de las alteraciones de procesamiento social en el trastorno de Asperger^{17,18,19}.

La teoría biológica ha aportado importantes hallazgos para entender la etiología del trastorno de Asperger, sin embargo, los resultados aún no son definitivos, por tal razón no se dispone de un marcador biológico específico que pueda emplearse con fines diagnósticos.

TEORÍA NEUROPSICOLÓGICA

Las personas que son diagnosticadas con Asperger, tienen una manera particular de interpretar las situaciones que le rodean, esta forma de procesamiento se ha constituido en una línea de investigación activa. Actualmente se dispone de varios modelos teóricos que explican el funcionamiento psicológico de las personas con diagnóstico de Asperger, a continuación se presentan las más relevantes:

Modelo de déficit en teoría de la mente

El constructo teoría de la mente hace referencia a la capacidad de predecir e interpretar el comportamiento de otras personas, sus creencias, sentimientos y sus conocimientos. Es un proceso complejo por medio del cual un sistema cognitivo es capaz de entender a otro sistema cognitivo²⁰, la teoría de la mente es

un logro filogenético, que permitió la aparición de comportamientos altamente adaptativos como la empatía, el altruismo, representaciones mentales, simbolismo y lenguaje no formal^{21,22,23}. Diferente tipo de evidencias clínicas han demostrado la relación de estructuras como los lóbulos frontales, específicamente la corteza prefrontal del lóbulo derecho, con la teoría de la mente; lesiones en esta región se encuentran asociadas con defectos en el procesamiento social, uso pragmático del discurso, dificultades en la comprensión de ironías e incapacidad para empatizar con otros^{24,25}.

Los hallazgos de las últimas dos décadas, han establecido la actividad de un grupo de neuronas denominadas "neuronas espejo" como responsable de la capacidad de comprender las intenciones de los demás²⁶. Estas neuronas se localizan en la corteza premotora y se activan al ejecutar un movimiento o al observar a otro ejecutarlo.

En el síndrome de Asperger se evidencia una especial dificultad para "leer" la mente de los demás, específicamente los sujetos que reúnen criterios diagnósticos para Asperger no pueden anticipar la conducta de los demás ni procesar las emociones ajenas; tienen problemas para ajustar el discurso en función del contexto, lo que conlleva a déficits en el plano social^{27,28}.

Disfunción ejecutiva

El término "funciones ejecutivas" (FE) hace referencia al conjunto de habilidades cognitivas que organizan y adecuan las conductas, planifican las tareas, favorecen la autorregulación y flexibilizan el comportamiento^{29,30}. Los núcleos de la base, el cerebelo y otras regiones subcorticales son el sustrato anatómico de este proceso o conjunto de procesos.

Un déficit o disfunción de las (FE) ha servido para explicar el comportamiento repetitivo, inflexible y desajustado de las personas con Asperger; sin embargo, dado que las funciones ejecutivas son procesos que generalmente se desarrollan posterior a la manifestación sintomática del cuadro, esta hipótesis ha

sido fuertemente cuestionada; actualmente el déficit en función ejecutiva sirve como explicación etiológica de múltiples trastornos, por lo tanto no podría establecerse como etiología específica para el Asperger³¹.

Desde la década de los setenta se abandonaron las teorías psicógenas para explicar los trastornos del espectro autista (entre ellos el Asperger) debido a la evidencia científica del componente biológico y genético del trastorno³² actualmente las modernas teorías cognitivas sirven para explicar la relación entre funcionamiento y procesamiento de información (procesamiento emocional y cognición social) y el trastorno. A pesar de los avances en todos los campos que dan cuenta o explican la causa de la enfermedad, aun no se tiene una respuesta única y definitiva; se puede decir que el trastorno de Asperger presenta un origen multicausales, de fuerte contenido biológico, mediado por variables ambientales y psicológicas³³.

Finalmente es importante mencionar que las hipótesis etiológicas expuestas en el presente trabajo no son las únicas disponibles en la literatura; existen tantas teorías como modelos y enfoques teóricos (hipótesis infecciosa, hipótesis metabólicas, hipótesis inmunológicas, etc.) sin embargo, se ha considerado por motivos de espacio y pertinencia resaltar las hipótesis que cuentan con vigencia actual y se encuentran en un periodo activo de investigación.

Consideraciones para el diagnóstico

Anteriormente se ha mencionado que aún no se dispone de una hipótesis etiológica definitiva, por tal razón no se dispone de una prueba específica para diagnosticar el trastorno de Asperger.

Los manuales diagnósticos (DSM IV-TR y CIE-10) reúnen una serie de criterios que sirven para la identificación del trastorno, y son utilizados principalmente por médicos, psiquiatras y psicólogos, sin embargo, se han formulado otros criterios diagnósticos que se presentan a continuación:

Características Clínicas	Asperger (1944- 1979)	Wing (1988)	Gillberg & Gillberg (1989)	Tantam (1988)	Szatmari (1989)
Torpeza motora	Si	si	Si	si	No especif
Juego imaginativo pobre	si	si	No especifi	No especifi	No especifi
Intereses absorbentes	si	si	Si	si	No especifi
Retraso lenguaje	no	puede	puede	No especifi	No especifi
Retraso cognitivo	no	puede	No especifi	No especifi	No especifi
Exclusión de autismo	si	no	no	no	si

Las diferencias básicas radican en la inclusión o no de torpeza motora, retraso mental, retraso del lenguaje y retraso cognitivo como criterio diagnóstico³⁴. Es clara la necesidad de unificar criterios acerca de las características específicas del trastorno de Asperger.

Los criterios actuales destacan los siguientes aspectos:

Inicio sin retrasos en la adquisición del lenguaje ni en ninguna esfera de funcionamiento. La relación con los miembros de la familia es instrumental, es decir, "utilizan" a la familia con un fin particular, más que para vincularlos a sus actividades.

En cuanto al funcionamiento social este suele ser aislado, sin retraerse ante la presencia de otros. Generalmente su aproximación a otros suele ser extraña o extravagante, donde la comunicación se convierte en un soliloquio donde el sujeto con Asperger se extiende acerca de un tema específico que es de su interés; las dificultades en procesamiento emocional pueden hacerlos parecer insensibles y pedantes³⁵.

En cuanto a los aspectos comunicacionales destacan pobreza en la prosodia y modulación del discurso (el volumen no se adecua en función de los contextos), habla tangencial, generando la apariencia de ser incoherentes, finalmente destaca la verborrea que acompaña a estas personas, pueden hablar extensamente sin llegar a conclusiones y sin importarles el interés de su interlocutor³⁶. Otra característica que destaca son los intereses acerca de un tema particular, que suele ser desarrollado intensamente, logrando acumular un volumen importante de información acerca de ese tema; el trastorno de Asperger puede cursar con torpeza motora, específicamente dificultades en la coordinación y el equilibrio³⁷.

El diagnóstico del Asperger, es principalmente clínico, se disponen de instrumentos, escalas, entrevistas y demás formatos que facilitan la estructuración de la información; estos instrumentos se clasifican en, herramientas de screening (entrevista para el diagnóstico del síndrome de Asperger, cuestionario de comunicación social, cuestionario de evaluación del Asperger y otras condiciones del espectro autista) herramientas de diagnóstico (escala de diagnóstico del síndrome de Asperger, entrevista de diagnóstico del síndrome de Asperger, escala Gillian para el síndrome de Asperger, entre otros). El diagnóstico de este trastorno debe ser antecedido por una evaluación exhaustiva del paciente a cargo de un equipo interdisciplinario conformado por neurólogo, psicólogo, psiquiatra y neuropsicólogo con el fin de contemplar diferentes variables y lograr una mirada integral, los diferentes especialistas recomiendan realizar un cariotipo y descartar el síndrome de X frágil. Es de suma importancia que el diagnóstico sea acompañado de información relacionada

con las opciones terapéuticas disponibles y realizar psicoeducación de los aspectos básicos del trastorno y la manera de lograr una inclusión favorable del paciente a su medio.

MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Debido al carácter multicausal del trastorno de Asperger, se han desarrollado opciones terapéuticas variadas y en muchos casos complementarias, se examinan a continuación algunas de las más relevantes.

Tratamiento farmacológico

No existe un medicamento específico para el trastorno de Asperger, sin embargo algunos fármacos son útiles para el control de ciertos síntomas como la irritabilidad, la agresividad y el contacto visual (38) para este primer grupo de síntomas suele emplearse los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; los comportamiento obsesivo-compulsivo y los síntomas depresivos muestran buenas tasas de respuesta ante los antidepresivos tricíclicos; los antipsicóticos son empleados para controlar el aislamiento, la hiperactividad y la estereotipia³⁹.

Aunque la terapia farmacológica ha demostrado resultados positivos en el control de ciertas manifestaciones del Asperger, esta debe ser administrada con precaución, teniendo en consideración la relación costo-beneficio y los efectos secundarios⁴⁰. Las distintas revisiones dan cuenta de una insuficiencia de ensayos clínicos controlados para determinar la efectividad de este tipo de terapia⁴¹, no obstante, se conoce la relación entre neurotransmisores, neurofisiología y neuroanatomía con la aparición y manifestaciones del trastorno⁴².

Terapia de conducta

La técnica ABA (análisis conductual aplicado), centrada en los principios del aprendizaje, es la modalidad terapéutica no farmacológica más empleada para los trastornos del espectro autista (43) se emplea para modificar comportamientos "indeseables", reforzar conductas apropiadas y fomentar un repertorio de comportamiento adaptativo.

Las técnicas principales del ABA, son enseñanza de ensayos incrementales, análisis de la conducta verbal y entrenamiento en respuestas centrales.

El primero se centra en instrucciones sistemáticas,

entrenamiento en discriminación y practica repetitiva, el segundo centra su intervención en el aprendizaje de respuestas verbales a través de la imitación y entrenamiento sistemático; en el tercero se hace uso del análisis conductual aplicado, se identifican conductas centrales y se trabaja en la modificación de estas, considerando que al afectarla se afectan otros comportamientos "aledaños"⁴⁴.

Este tipo de intervenciones generan controversia debido a la dificultad para establecer su efectividad, no obstante, el análisis de casos individuales demuestra que si se presentan mejorías en los pacientes tratados con estas técnicas⁴⁵.

Tratamiento psicoterapéutico grupal

Es una modalidad terapéutica basada en la realización de sesiones de grupo con personas diagnosticadas con Asperger, en las diferentes reuniones se abordan distintas temáticas que parten desde la psicoeducación en torno al síndrome y sus características, las habilidades sociales instrumentales, el significado de las relaciones personales para los sujetos con Asperger, el trabajo, la sexualidad y la adultez para estos seres humanos⁴⁶ los autores de este formato resaltan la mejoría cualitativa de los pacientes tratados, sin embargo no se dispone de grupo control para evaluar la eficacia de la intervención⁴⁷.

Actualmente se dispone de un arsenal de opciones terapéuticas para el trastorno de Asperger, se incluyen la terapia asistida con animales, integración sensorial, musicoterapia, dietas, terapia de realidad virtual. En la actualidad se carece de estudios que demuestren la eficacia de este gran abanico de terapias, por lo tanto su implementación sigue siendo individualizada y adaptada a cada caso particular.

DISCUSIÓN

El trastorno de Asperger es un cuadro de origen multicausal, se dispone de múltiples teorías etiológicas, pero ninguna es definitiva; el diagnóstico de este trastorno es fundamentalmente clínico, existen múltiples escalas e instrumentos para el screening y diagnóstico de esta condición, sin embargo, la evaluación de los pacientes debe realizarse por un equipo interdisciplinario que contemple las diferentes variables del cuadro (biológicas, genéticas, psicológicas, psiquiátricas).

Las opciones de tratamiento son variadas, pero carecen en su mayoría de evidencia científica que respalde su validez.

El trastorno de Asperger ha sido denominado a lo largo de la historia con diferentes nombres, psicosis infantil, esquizofrenia de la niñez, desarrollo atípico de la personalidad, entre otros. Actualmente se conoce como Asperger un cuadro caracterizado por impedimento severo de interacción social, comportamiento ritualístico y estereotipias.

El Asperger es un trastorno que afecta a 2 de cada 10,000 personas (48, 49,50) y altera el nivel de vida en la persona que lo padece y su familia. Un diagnóstico temprano aumenta la posibilidad de que estos sujetos accedan a dispositivos terapéuticos adaptados a sus necesidades, sin embargo, la multiplicidad de criterios diagnósticos y la ausencia de un marcador biológico específico, dificultan esta tarea. Es necesario unificar los criterios diagnósticos para hacer más sensibles las escalas creadas para este fin y evitar errores por sobre o infra diagnóstico.

Teniendo en cuenta que el Asperger es un cuadro que afecta la calidad de vida de las personas que lo padecen y sus grupos sociales a los cuales pertenecen, la formulación y validación de recursos terapéuticos debe intensificarse.

La presente revisión tuvo como objetivo presentar información actualizada acerca de la etiología, el diagnóstico y las modalidades terapéuticas del trastorno de Asperger. Existe un gran volumen de información relacionada con este tema, futuras revisiones deberán incluir un mayor número de estudios y variables de análisis, por ejemplo, la inteligencia en el Asperger.

Es importante desarrollar revisiones que condensen la producción científica y permitan hilvanar y formular un marco de entendimiento claro del fenómeno que se revisa.

Se necesitan nuevas revisiones y meta análisis acerca del trastorno de Asperger, particularmente la situación de nuestro país y nuestra localidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Millá MG, Mulas F. Atención temprana y programas de intervención específica en el trastorno del espectro autista. *Rev Neurol*. 2009; 8 (Supl 2): S47-52.
2. Montiel-Nava C, Peña JA. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism*. 2008; 12(2):191-202.
3. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37(1):89-126.
4. Szatmari P, Archer L, Fisman S, Streiner DL, Wilson F. Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1662-71.
5. Ozonoff S, Rogers S, Pennington B. Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:1107-22.
6. Rumsey J, Hamburger S. Neuropsychological findings in High Functioning Men with Infantile Autism, Residual State. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 201-20.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Revision. DSM-IV-TR. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
8. Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T. Genetics of autism: from genome scans to candidate genes. *Med Sci (Paris)* 2003;11: 1081-90.
9. Autism Genome Project Consortium. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, Vincent JB, Skaug JL, Thompson AP, Senman L, Feuk L, Qian C, Bryson SE. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet*. 2007;39:319-28
10. Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 849-60.
11. Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U. Autism, asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002; 125: 1839-49.
12. Ashwin E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, O'Riordan M, Bullmore ET. Differential activation of the amygdale and the "social brain" during fearful face-processing in Asperger syndrome. *Neuropsychologia*. 2007; 7; 45 (1): 2-14.

13. Murphy DG, Daly E, Schmitz N, Toal F, Murphy K, Curran S, Erlandsson K, Eersels J, Kerwin R, Ell P, Travis M: Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (5): 934-6.
14. Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11: 290-8.
15. Chiu PH, Kayali MA, Kishida KT, Tomlin D, Klinger LG, Klinger MR, et al. Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high-functioning autism. *Neuron*. 2008;57:463-73
16. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Am Med Assoc*. 2003;290: 337-44.
17. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*. 2007;17: 951-61.
18. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*. 1985;21(1):37-46
19. Bechara A. The neurology of social cognition. *Brain*. 2002;125(Pt 8):1673-75.
20. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):504-14.
21. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(4):268-77.
22. Saxe R, Powell LJ. It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci*. 2006;17(8):692-99.
23. Macintosh K, Dissanayake C: Social skills and problem behaviours in school aged children with high-functioning autism and Asperger's disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36 (8): 1065-76.
24. Ring H, Sharma S, Wheelwright S, Barrett G: An electrophysiological investigation of semantic incongruity processing by people with Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37 (2):281-90.
25. Hedley D, Young R: Social comparison processes and depressive symptoms in children and adolescents with Asperger syndrome. *Autism*. 2006; 10 (2): 139-53.
26. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008;31(3):137-45.
27. Corbett BA, Constantine LJ, Hendren R et al. (2009) Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Res*, 166: 210-22.
28. Ambery FZ, Russel AJ, Perry K et al. Neuropsychological functioning in adults with Asperger Syndrome. *Autism*. 2006; 10: 551-64.
29. Hill EL, Bird CM. Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performances in a multiple case series. *Neuropsychologia*. 2006; 44: 2822-35.
30. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet*. 2001;2:943-955.
31. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Prevalence of autism spectrum disorders. *MMWR*. 2007;56:SS-1.
32. Georgiades S, Szatmari P, Zwaigenbaum L, Duku E, Bryson S, Roberts W, Goldberg J, Mahoney W. Structure of the autism symptom phenotype: a proposed multidimensional model. *American Academy of child & Adolescent Psychiatry*. 2007; 46: 188-96.
33. Deeley Q, Daly EM, Surguladze S, Page L, Toal F, et al. An event related functional magnetic resonance imaging study of facial emotion processing in Asperger syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007;62(3):207-17.
34. Villalobos ME, Mizuno A, Dahl BC, Kemmotsu N, Muller RA. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*. 2005;25:916-25.
35. Broadstock M, Doughty C. The effectiveness of pharmacological therapies for young people and adults with autism spectrum disorder (ASD): a critical appraisal of the literature. *Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment*; 2003. p.77.
36. Barnard L, Young AH, Pearson J, Geddes J, O'Brien G. A systematic review of the use of atypical antipsychotics in autism. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 93-101.
37. Posey DJ, McDougle CJ. Pharmacotherapeutic management of autism. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 587-600.
38. Frankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 77-82.
39. Fuentes J, Cundin M, Gallano I, Gutiérrez JL. *Pharmautisme: sistema protocolizado de tratamiento psicofarmacológico en personas con autismo y otros trastornos del desarrollo*. Burgos: Confederación Autismo España; 2001.
40. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 166-75.

41. Rugin TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an openlabel study. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: 225-30.
42. Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J, Girardi MA, Sheppard V, Bodfish JW. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med* 1999; 341: 1801-6.
43. Skinner BF. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York: Appleton-Century; 1938.
44. Lovaas OI, Smith T. A comprehensive behavioral theory of autistic children: paradigm for research and treatment. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1989; 20: 17-29.
45. Lovaas O, Schreibman L, Koegel RL. A behavior modification approach to the treatment of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1974; 4: 111 Shea V. A perspective on the research literature related to early intensive behavioral intervention (Lovaas) for young children with autism. *Autism* 2004; 8: 349-67.
46. Sheinkopf SJ, Siegel B. Home-based behavioral treatment of young children with autism. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 15-23.
47. Howlin P. Practitioner review: psychological and educational treatments for autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 307-22.
48. Schreibman L. Intensive behavioral/psychoeducational treatments for autism: research needs and future directions. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 373-8.
49. Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E. et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009;38:1245-54
50. Evidence-based practices for children and adolescents with ASD. Re- REV NEUROL 2006; 43 (7): 425-438 437 view of the literature and practice guide. *Children's Mental Health*. Ontario, Canada; 2003.