

# 자폐 장애 및 기타 전반적 발달장애 : 신경발달학적 병리 소견

## AUTISTIC DISORDER AND OTHER PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER : NEURODEVELOPMENTAL PATHOLOGY

천 근 아\*·정 철 호\*\*†

Keun-Ah Cheon, M.D., Ph.D.,\* Chul-Ho Jung, M.D., Ph.D.\*\*†

**요 약 :** 본 고에서는 지금까지 자폐 장애 및 PDD에서 행해졌던 신경발달학적 병리 소견들에 대하여 살펴보고자 하였다. 자폐 장애에서 전형적으로 관찰되는 신경병리학적 소견들은 소뇌에서의 Purkinje 세포 수의 감소, 변연계에서의 증가된 세포 밀도 및 축소된 신경원 크기, 피질의 이형성 및 이동 장애 등이라고 할 수 있겠다. 그러나, 일부 문헌들은 일관되고 일치된 결과를 보인 반면, 대부분의 연구결과들이 아직까지는 불확실한 상태로 남아있다. 이것은 매우 적은 대상군과 자폐 장애의 이질성(heterogeneity), 기타 공존 질환 통제의 어려움, 연구 디자인의 비정교성에 기인한 통계량의 부족과 관련이 있다. 따라서 향후 좀더 정교한 디자인에 의하여 자폐 환자 대상군을 많이 확보하여 다양한 혼란 변인들을 통제한 후 신경발달학적 소견들을 연구한다면 자폐 장애의 원인론을 확립하는데 많은 공헌을 할 것으로 기대된다.

**중심 단어 :** 자폐 장애 · 신경발달학적 병리소견 · 대뇌 피질 · 소뇌 · 변연계.

### 서 론

자폐 장애(Autistic disorder)를 비롯한 전반적 발달장애(Pervasive Developmental Disorder : PDD)는 90% 이상의 유전성을 지닌 신경발달학적 장애(neurodevelopmental disorder)이다<sup>1)</sup>. 대표적인 PDD 증상으로는 사회적 상호작용의 질적인 장애, 의사소통의 질적인 장애, 한정된 행동, 관심 및 활동과 상동적 반복적 행동을 들 수 있다<sup>2)</sup>. PDD에는 자폐 장애를 비롯하여 레트 증후군(Rett syndrome), 소아기 붕괴성 장애(childhood disintegrative disorder), 아스퍼거 증후군(Asperger syndrome), 비특이 전반적 발달장애(PDD not otherwise specified : PDD NOS)가 포함되어 있다. 자폐 장애의 유병율은 0.04~0.2%, PDD 전체의 유병율은 0.6%로서<sup>3)</sup> 흔한 장애는 아니지만 생후 초기에 나타나 만성적인 경과를 밝히기 때문에 환자와 환자 가족들은 육체적, 정신적 고통을 겪게 되고 경제적으로도 매우 큰 비용을 치

루게 된다<sup>4)</sup>.

자폐 장애를 비롯한 PDD의 원인에 있어서 비록 특정한 하나의 유전자 또는 특정한 생물학적 표지자(marker)가 밝혀진 것은 아닐지라도 다양한 신경생물학적 원인에 기인한 신경발달학적 장애라는 것은 널리 알려진 사실이다. 그러나 이러한 신경생물학적 병태생리를 밝히기 위해서 자폐 장애의 특징적인 측면을 파악할 필요가 있다. 첫째, 자폐 장애는 3세 이전에 관찰되는 발달학적 증후군이라는 점이다. 때로는 생후 첫 몇 개월 동안에도 사회적 관심의 비정상적인 모습이 관찰되기도 한다<sup>5)</sup>. 따라서, 신경해부학적 또는 신경화학적 문제를 상대적으로 중추신경계의 발달 초기에 발생하여 이 장애를 갖는 환아들은 75%가 정인지체를 동반하는 광범위한 인지적 결핍 현상을 보이는 것이다<sup>6)</sup>. 또한 50% 이상의 자폐 장애 환자들은 향후 뇌의 역기능을 시사하는 비정상적인 뇌파를 보이기도 한다<sup>7)</sup>. 많은 신경발달학적 장애의 경우에서와 마찬가지로 남아가 여아보다 4배 가량 더 많다<sup>6)</sup>. 자폐 장애 및 PDD의 유전적인 요소들에 대한 증거 또한

\*관동대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Kwandong University College of Medicine, Goyang

\*\*계명대학교 의과대학 정신과학교실 Department of Psychiatry, School of Medicine, Keimyung University, Daegu

†교신저자 : 정철호, 700-712, 대구광역시 중구 동산동 194번지 계명대학교 의과대학 정신과학교실  
전화 : (053) 250-7816 · 전송 : (053) 250-7810 · E-mail : jung5301@dsmc.or.kr

실득력이 있다. 자폐 장애 환자의 형제 또는 자매에서의 이 장애의 유병율이 2.9~3.7%로서 이것은 보통 인구의 유병율의 약 100배 가량의 위험도를 지니고 있음을 반영하는 것이다<sup>8-10</sup>. 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아의 일치율이 36~91%인 반면, 이란성 쌍생아의 일치율은 1%인 것으로 나타났다<sup>11</sup>. 이 연구 결과는 자폐 장애 환자의 형제 자매에서 유병율이 2.9~3.7%라는 연구 결과와 일치하지 않으며 이러한 차이에 대한 이유는 명확하지 않다.

Kanner는 1943년 자폐증 환자들의 일부에서 뇌가 커져있는 양상을 처음으로 보고한 바 있다<sup>12</sup>. 뇌 둘레가 97 percentile 이상으로 규정되는 거뇌증(macrocephaly)은 자폐 장애 환자들의 약 20% 정도에서 발견되어지는 것으로 알려져 있다<sup>13-21</sup>. 그러나 이러한 거뇌증은 생후 1세 때까지는 나타나지 않는다고 한다<sup>21</sup>. 마찬가지로 뇌 영상 연구들 또한 자폐 장애 및 PDD의 뇌 크기가 정상 아동들에 비하여 증가되어 있음을 보고해 왔다<sup>22-27</sup>. Fig. 1은 자폐증 환자와 정상 아동의 2세부터 4세까지의 뇌의 전체 용적의 변화를 그래프로 보여준 것이다. 자폐 장애 아동의 90%가 뇌 용적이 정상평균 용적에 비하여 더 커져있는 것을 알 수 있다<sup>23</sup>. 그러나 자폐증 청소년과 성인들의 경우에 있어서는 정상 대조군에 비하여 뇌의 용적에 차이가 없다는 보고도 있는 등 다소 상반된 결과들을 보이고 있다<sup>24)25)26</sup>. 자폐 장애 및 PDD 환자들의 뇌 용적 증가에 대한 많은 연구가 보고되었지만, 대뇌 증가의 생물학적인 기전은 여전히 의문 상태이며 이러한 원인 가설에 속하는 것은 증가된 신경발생(neurogenesis), 증가된 신경교 발생(gliogenesis), 증가된 신경연접 발생(synaptogenesis), 신경원 이동(neuronal migration)의 장애, 감소된 세포사(apoptosis) 및 가지치기(pruning), 이 모든 현상의 복합적 원인 동일 것이다.

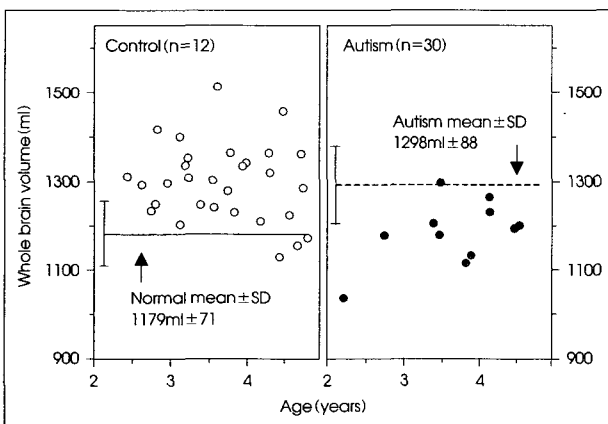


Fig. 1. Whole brain volume by age : 2-4-year old autistic and normal boys are plotted showing overall whole brain enlargement of the youngest autistic children<sup>23</sup>.

따라서 본 고에서는 자폐 장애 및 기타 PDD 환자들의 신경발달학적 병리 소견들에 대한 문헌을 고찰하고 향후 신경병리학적, 신경화학적 측면에서의 자폐 장애에 대한 연구 방향을 모색해보고자 한다.

## 뇌 영역별 신경병리학적 소견

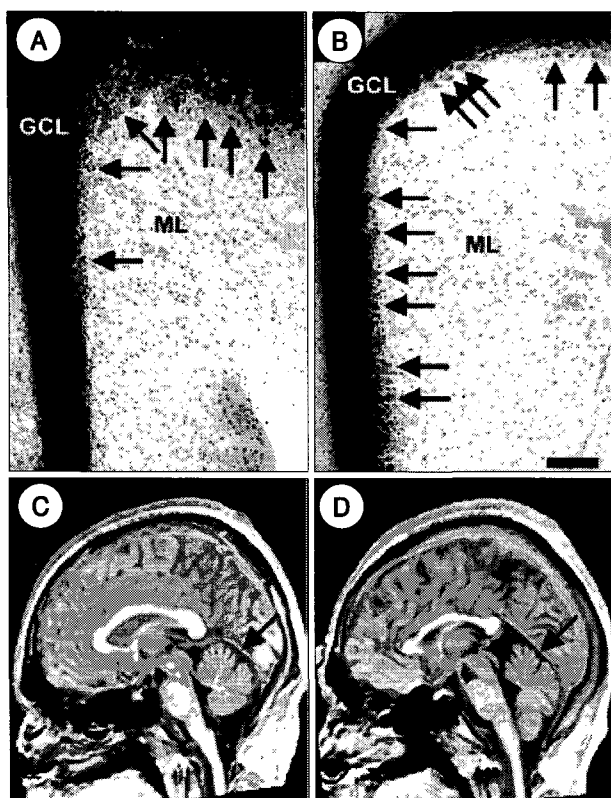
### 1. 소뇌의 이상(Abnormalities in the cerebellum)

소뇌의 이상에 대하여 가장 처음 보고된 연구는 자폐적 행동을 보이는 환자 4명에 대한 신경병리학적 연구 결과를 통해서이다. 이 환자 중 한명에서 자폐증과 관련된 소견으로서 Purkinje cell density의 감소 현상이 관찰되었다<sup>29</sup>. 그 이후 Ritvo 등<sup>30</sup>은 4명의 남자 자폐 장애와 3명의 정상 대조군에서 소뇌의 Purkinje cell 수를 비교한 결과 자폐 장애에서 소뇌 반구와 충부(vermis)에서 Purkinje cell이 감소되어 있음을 관찰한 바 있다. Kemper와 Bauman<sup>31</sup>은 6명의 자폐 장애 증례보고를 통해 소뇌에서의 Purkinje cell 감소 현상을 관찰한 바 있다(Fig. 2). 반면, 생후에 소뇌가 손상된 경우의 특징이라 할 수 있는 신경교 세포 과다생성(glial cell hyperplasia) 또는 후향적 올리브 세포 소실(retrograde olivary cell loss)의 증거가 없었다는 것은 위와 같은 소뇌의 이상 소견이 발달 초기에 이미 형성된 것임을 시사한다<sup>32</sup>. 정상 뇌 발달 상에서 뇌간(brain stem)의 하부 올리브(inferior olive)로부터 Purkinje cell로의 projection은 하부 올리브에서 소뇌의 핵(cerebellar nuclei)으로의 projection을 뒤따르게 되는 바, 소뇌의 Purkinje cell의 감소 현상은 태내에서 뇌 발달시 하부 올리브에서 소뇌 핵으로 비정상적인 발달을 초래시킨다고 볼 수 있다.

지금까지 자폐 장애 환자들에서의 소뇌 및 소뇌의 Purkinje cell 수에 대한 소견이 모두 일관된 것은 아니다. 즉 Purkinje cell 수 감소를 보고한 증례가 있는가 하면 소뇌의 비정상적 소견이 관찰되지 않았다고<sup>33</sup> 보고된 것도 있다. 이러한 현상에 대하여 Harding과 Copp<sup>34</sup>는 소뇌 피질의 정상 발달을 고려해볼 때, Purkinje cell의 감소가 태내 30~32주 이전에 이미 일어나고 그것이 소뇌 충들(folia)의 저식증(hypoplasia)과 관련이 있는 것 같다고 언급한 바 있다. 이와 함께 최근 Fatemi 등<sup>35</sup>은 소뇌 Purkinje cell의 크기를 처음으로 측정하여 보고하였다. 그 결과 5명의 성인 남자 자폐증 환자에서 정상인과 비교해 볼 때, Purkinje cell의 평균 크기가 24% 감소되어 있는 현상이 관찰되었다.

### 2. 변연계의 이상(Abnormalities in the limbic system)

자폐 장애에서의 소뇌의 이상 소견을 관찰했던 6명의 자



**Fig. 2.** A, B : Representative photomicrographs from 200  $\mu$ m thick frontal sections of post-mortem brains from a 13-year-old male suffering from autism (A) and from a 14-year-old male control (B). These pictures show a part of the cerebellum (GCL : granule cell layer, ML : molecular layer). Note the smaller number of Purkinje cells in the brain from the autistic patient compared with the control (arrows). Twelve separate images each were needed to cover the parts of the cerebellum shown. For each separate image, the microscope was focused on the Purkinje cell layer. These images were then assembled into one montage using the Virtual Slice module of the Stereo Investigator Software. Final images were constructed using Corel Draw V 11. Only minor adjustments of contrast and brightness were made, which in no case altered the appearance of the original materials. Bar=400  $\mu$ m. C, D : Representative MRI scans of the cerebellar midsagittal areas from a 16-year-old male suffering from autism (C) and from a 16-year-old male control (D) (arrows). Note the somewhat smaller cerebellar midsagittal area in the brain from the autistic patient compared with the control<sup>32</sup>.

폐 장애 환자 증례 연구<sup>32</sup>)에 포함된 대상군 중에서 정신지체 동반은 5명, 경련을 동반한 경우는 4명이었다. 이 모든 환자군들은 앞서 기술한 소녀의 이상 소견 이외에도 해마 및 해마 이행부(subiculum), 편도체(amygdala) 부위에서 세포 밀도(density)가 증가되고 밀집된 양상을 보였고, 세포 크기는 작아져 있는 것이 관찰되었다. 이와 같이 작고 밀집된 신경원의 양상은 뇌의 성숙 단계 초기에 보이는 현상으로서 자폐 장애 환자들에서 이런 양상이 보인다는 것은 그들의 뇌가 미성숙하다는 것을 반영한다<sup>36)37)</sup>.

Reymond 등<sup>38)</sup>은 2명의 7세와 9세 자폐 장애 환아들의 해마를 조사한 결과 1명의 환아에서 정상 아동에 비하여 CA4 영역의 신경원이 더 작아져 있음을 관찰하였다. 2명의 환아 모두 CA1과 CA4 영역에서의 수상돌기 가지치기(dendritic branching)가 정상 아동들에 비하여 덜 광범위하게 분포하고 있음도 관찰되었다. Kemper와 Bauman<sup>31)</sup>가 언급했던 것처럼 감소된 세포 크기와 수상돌기 패턴의 단순화 현상은 성숙 단계의 단축현상과 일치하는 소견이다.

### 3. 뇌간의 이상(Abnormalities in the brainstem)

앞서 언급했듯이 Kemper와 Bauman<sup>31)</sup>은 하부 올리브의 이상소견을 보고한 바 있다. 이들은 3명의 자폐 장애 아동들의 하부 올리브의 신경원이 커져 있는 반면, 22세 이상의 자폐 성인의 경우에는 이 신경원들이 작고, 열게 관찰되나 수는 충분했다고 보고하였다. 또한 6명의 자폐 장애 대상군 모두가 올리브 신경원의 몇몇이 핵 집합체의 주변에 밀집되는 경향을 보였다고 하였다. 이러한 소견들의 의미에 대하여 좀더 조명할 필요가 있으나, 이 양상은 정신지체와 관련된 산전 문제에 기인한 증후군의 초기에서 보여지는 것으로 알려져 있다<sup>39)40)</sup>. 1998년 Bailey 등<sup>41)</sup>은 5명의 자폐 장애 환자들 중 3명에서 올리브의 이형성증(dysplasia) 현상을 보고했고, 나머지 2명에서는 올리브 복합체(olivary complex)와 관련된 ectopic neuron이 관찰되었다.

### 4. 신피질의 이상(Abnormalities in the neocortex)

Hof 등<sup>42)</sup>은 1991년 정신지체 및 심각한 자해행동을 동반한 24세 자폐 장애 여성 환자의 측두엽 부위의 층(layer) II와 III에서 수 많은 신경섬유원 농축체(neurofibrillary tangle)들이 발견되었다고 보고하였다. 또한 편도(amygdala)에서도 신경섬유원 농축체가 발견되었는데, 이러한 신경섬유원 농축체는 극심하고 만성적인 두부 손상과 연관이 있는 것임을 시사되었다<sup>43)44)</sup>. 6명의 자폐 환자 증례를 보고했던 Kemper와 Bauman<sup>31)</sup>은 6명 중 5명에서 전방대상피질(anterior cingulate cortex)의 층이 매우 영성하고 빈약한 양상을 보고하였다.

반면, Guerin 등<sup>33)</sup>은 자폐증 여성 증례에서 대뇌 피질에서의 이상소견은 관찰하지 못했다고 보고하였고, Bailey 등<sup>41)</sup>도 6명의 자폐 장애 환자들과 7명의 정상 대조군 연구에서 상부 전두엽 피질의 신경원 수를 비교해보았을 때, 어떤 차이도 발견하지 못했다.

### 5. 피질 이형성(Cortical dysgenesis)과 이동 이상(migration abnormalities)

Bailey 등<sup>41)</sup>은 6명의 자폐 장애 환자중 4명에서 두꺼워진

피질과 신경원 밀도의 증가, 분자층(molecular layer)의 신경원 존재, 불규칙적인 층(lamiae) 양상 등과 같은 피질 이형성 현상을 보고하였다. 4명의 환자들에서 백질(white matter) 이상, 즉 ectopic 흑질(grey matter) 및 증가된 백질의 신경원 현상이 발견되었다. 이들은 거대 뇌증과 같은 대뇌 발달 이상이 heterotopias와 연관되는 것이라고 언급하였다<sup>34)</sup>.

Fatemi 등<sup>45)</sup>은 자폐 환자에서 일관되게 보고되는 Purkinje cell 수의 감소 현상과 관련된 신경화학적 소견(neurochemical correlates)을 찾기 위한 노력을 계속해왔다. 2001년에 행해진 5명의 성인 자폐증 환자와 8명의 정상 대조군을 비교한 두 연구<sup>45)46)</sup>에서 소뇌 피질의 reelin과 Bcl-2를 측정하였다. Reelin은 신경원 이동(migration)과 배아 기간 동안의 층(lamination) 교정 및 성인기에 신경연접의 유연성(plasticity)을 조절하는 데 관여하는 reelin 유전자의 산물로 알려져 있다<sup>47)</sup>. Bcl-2 단백질은 발달중인 뇌에서 세포사(apoptosis)를 조절하는 단백질이다. Fatemi 등<sup>35)47)</sup>은 자폐 장애 환자에서 reelin 물질의 40% 이상의 감소, Bcl-2의 34~51% 감소를 관찰한 바 있다. Reelin의 감소는 쥐 실험을 통해 신경원 이동 및 대뇌와 소뇌 피질의 층화(lamination)의 장애와 연관되는 것으로 알려져 왔으며<sup>48)49)</sup>, 이것이 인간의 뇌 발달 초기의 신경원 이동과정(migration processes)에 관여한다고 제안되어졌다<sup>50)51)</sup>. 게다가 혈중 reelin의 감소는 중증 정신 지체 및 소뇌 형성 부전(hypoplasia)과 관련있는 것으로 알려져 왔으며 이러한 현상은 자폐증 연구에서도 보고되어왔다. Bcl-2는 세포사를 강하게 억제하는 단백질로서 이것의 감소된 소견이 자폐증 환자들의 소뇌에서 관찰된 이후<sup>45)46)</sup> 5명의 자폐 장애 성인의 두정엽 및 상위 전두엽에서는 Bcl-2의 감소 및 p53(신경원 세포사의 주요 조절자)의 증가 현상이 관찰된 바 있다<sup>52)</sup>. 이 연구에서 p53의 증가는 Bcl-2의 감소와 연관이 있는 것으로서 두 현상이 모두 세포사를 과다하게 만드는 요인이 될 수 있다고 생각되어진다. 실제로 이러한 현상은 고기능 자폐증 환자에서는 뇌 용적이 증가되어있지만, 중증 정신지체를 동반한 자폐 장애 환자들의 뇌는 정상인과 비교하여 정상에 가깝거나 더 작아져 있다고 보고된 바 있다<sup>53)</sup>. 최근 피질 공간에서 신경원을 조직화하는 뇌의 가장 기초적 단위(basic unit), 소위 minicolumn이라 불리는 것의 구성이 어떠한지 자폐증과 아스퍼거 증후군에서 조사된 바 있다<sup>54)55)</sup>. 이 연구에서 이들은 9명의 정상 대조군에 비하여 자폐 장애 환자 9명에서 작고 minicolumn이 덜 밀집되어 있는 양상을 관찰하였다. 그러나 이 세포 기능의 의미는 아직까지는 불분명하다.

## 6. 콜린계의 이상(Abnormalities in the cholinergic system)

콜린성 신경계(cholinergic system)는 피질 발달에서 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다<sup>56)</sup>. 콜린성 구심성 섬유(afferents)는 신경원의 분화와 신경연접의 형성이 가장 역동적으로 일어나는 시기에 대뇌 피질에 분포한다. 초기 생후 뇌 발달 시기에 콜린성 신경섬유 분포의 이상이 일어날 경우, 피질 신경원의 발달이 지연되고 궁극적으로는 영구적인 피질 구조와 인지 기능의 손상을 일으킬 수 있다<sup>56)</sup>.

자폐 장애 환자의 전뇌기저부(basal forebrain)에서 콜린성 신경원의 이상이 발견된 바 있고<sup>57)</sup>, Perry 등<sup>58)</sup>은 7명의 자폐 환자에서 전뇌 기저부와 대뇌 전두엽 및 두정엽에서의 콜린성 생지표(biomarker)를 조사한 결과 muscarinic M1 수용체 결합이 정상 대조군에 비하여 30%정도 감소해 있는 현상을 발견하였다<sup>58)</sup>. 이후 이들은 같은 대상군에서 소뇌에서의 콜린성 활성도를 조사하였는데<sup>59)</sup>, 8명의 자폐 장애 성인들에서 alpha 3와 4 subunit으로 구성되어있는 nicotinic 수용체가 정상인에 비하여 40~50% 감소되어 있는 반면, alpha 7 subunit으로 구성되어있는 nicotinic 수용체는 증가되어 있는 현상을 보고하면서 이 수용체의 비정상적인 관계에 대하여 향후 조명할 필요가 있음을 시사한 바 있다.

## 7. GABA 계의 이상(Abnormalities in the GABAergic system)

콜린계의 이상 소견과 마찬가지로 GABA 신경계도 뇌 신경원의 초기발달에 매우 중요한 역할을 하며 자폐 장애 및 PDD와 연관이 있을 가능성이 제시되어왔다. 초기 신생아 시기에 GABA는 신경원들의 발달에 있어 억제성 신경전달물질(inhibitory neurotransmitter) 보다는 대부분 흥분성(excitatory) 신경전달을 제공한다. Blatt 등<sup>60)</sup>은 4명의 자폐 장애 성인 남자의 해마(hippocampus)에서 4개의 신경전달 체계 즉, GABA계, 세로토닌계, 콜린 및 글루타민계에 대하여 조사한 바 있다. 이 연구 결과 자폐증에서 정상대조군에 비하여 유의하게 감소되어있는 것은 GABA 신경계 뿐이었다. 다른 3개의 신경전달 체계는 자폐증과 정상인 간에 차이가 보이지 않았다. 이러한 결과는 억제성 GABA 수용체의 유용성이 감소됨으로써 GABA 수용체의 활성을 비정상화시킬 가능성을 시사하며, 결과적으로 경련(seizure) 발달의 역치(threshold)를 저하시킨다고 보았다<sup>41)</sup>. Glutamic acid decarboxylase(GAD)는 glutamate를 GABA로 전환시키는 데 관여하는 효소이다. 자폐증 환자 5명의 소뇌와 두정엽에서 GAD 단백질의 농도를 측정해 본 결과 소뇌에서는 정상인에 비하여 GAD가 50~51%, 두정엽에서는 48~61% 감소 되어있는 양상을 보였다. 이러한 GAD의 감소 현상은

GABA의 유용성의 결핍을 초래하는 것으로 여겨지며, 경련 (seizure)의 원인적 요소로도 작용할 가능성을 시사한다<sup>47)</sup>. 그뿐 아니라 GABA의 결핍 현상은 학습이나 일주기 리듬 (circadian rhythms)과 같은 중요한 생물학적 기능들에도 영향을 미칠 수 있다고 한다. 그러나 자폐 장애의 발생에서 GABA 신경전달 체계 이상이 정확하게 어떤 역할을 하는지에 대해서는 아직까지 명확한 것이 없는 실정이다<sup>61)</sup>.

## 결 론

지금까지 자폐 장애 및 PDD에서 행해졌던 신경발달학적 병리 소견들에 대하여 살펴보았다. 자폐 장애에서 전형적으로 관찰되는 신경병리학적 소견들은 소뇌에서의 Purkinje 세포 수의 감소, 변연계에서의 증가된 세포 밀도 및 축소된 신경원 크기, 피질의 이형성 및 이동 장애 등이라고 할 수 있겠다. 그러나, 어떤 문헌들은 일관되고 일치된 결과를 보인 반면, 대부분의 연구결과들이 아직까지는 불확실한 상태로 남아있다. 이것은 매우 적은 대상군과 자폐 장애의 이질성 (heterogeneity), 기타 공존 질환 통제에의 어려움, 연구 디자인의 비정교성에 기인한 통계량의 부족과 관련이 있다. 따라서 향후 좀더 정교한 디자인에 의하여 자폐적 환자 대상군을 많이 확보하여 다양한 혼란 변인들을 통제한 후 신경발달학적 소견들을 연구한다면 자폐 장애의 원인론을 확립하는데 많은 공헌을 할 것으로 기대된다.

## References

- 1) Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiat* 1996;37:89-126.
- 2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV. 4th eds.* Washington (DC): American Psychiatric Association;1994.
- 3) Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *J Am Med Assoc* 2001;285:3093-3099.
- 4) Bristol MM, Cohen DJ, Costello EJ, Denckla M, Eckberg TJ, Kallen R. State of the science in autism: report to the National Institutes of Health. *J Autism and Devel Disord* 1996;26:121-154.
- 5) Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1995;36:1365-1382.
- 6) Gillberg C, Coleman M. *The biology of autistic syndromes* (2nd ed.), MacKeith Press, London:1992.
- 7) Trottier G, Srivastava L, Walker C. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry and Neuroscience* 1999;24:103-115.
- 8) Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crow-

- son M, et al. A case-controlled family history study of autism. *J Child and Adolesc Psychiatry* 1994;35:877-900.
- 9) Jorde LB, Mason-Brothers A, Waldmann R, Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Genealogical analysis of familial aggregation. *Am J Med Genet* 1990;36:85-88.
- 10) Szatmari P, Jones MB. IQ and the genetics of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;35:215-229.
- 11) Bailey A, LeCouteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-78.
- 12) Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217-250.
- 13) Bailey A, Luthert P, Bolton P. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993;341:1225-1226.
- 14) Davidovitch M, Patterson B, Gartside P. Head circumference measurements in children with autism. *J Child Neurol* 1996;11:389-393.
- 15) Woodhouse W, Bailey A, Rutter M, Bolton P, Baird G. Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1996;37:665-671.
- 16) Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo S, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:282-290.
- 17) Fidler DJ, Bailey JN, Smalley SL. Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:737-740.
- 18) Fombonne E. Is a large head circumference a sign of autism? *J Autism Dev Disord* 2000;30:365.
- 19) Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman RE. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet* 2000;95:339-350.
- 20) Van Karnebeek CD, van Gelderen I, Nijhof GJ, Abeling NG, Vreken P, Redeker EJ, et al. An aetiological study of 25 mentally retarded adults with autism. *J Med Genet* 2002;39:205-213.
- 21) Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *J Am Med Assoc* 2003;290:337-344.
- 22) Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Rademacher J, Pitcher DA, Zidel S, et al. Morphometric analysis of the brain in developmental language disorders and autism. *Ann Neurol* 1992;32:475.
- 23) Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001;57:245-254.
- 24) Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002;59:175-183.
- 25) Carper R, Moses P, Tigue Z, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage* 2002;16:1038-1051.
- 26) Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard

- D, Artru AA, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2002;59:184-192.
- 27) Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003;126:1182-1192.
- 28) Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett* 2002;328:237-240.
- 29) Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, DeLong GR, Swisher CN. Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980;37:749-753.
- 30) Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry* 1986;143:862-866.
- 31) Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin* 1993;11:175-187.
- 32) Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain* 2004;127(12):2572-2583.
- 33) Guerin P, Lyon G, Barthelemy C, Sostak E, Chevrollier V, Garreau B, et al. Neuropathological study of a case of autistic syndrome with severe mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:203-111.
- 34) Harding B, Copp AJ. Malformations. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold;1997. p.397-533.
- 35) Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thurax P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22:171-175.
- 36) LeRoy Conel J. The postnatal development of the human cerebral cortex. Cambridge (MA): Harvard University Press;1939.
- 37) Jacobson M. *Developmental neurobiology*. New York: Plenum Press;1991.
- 38) Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol* 1996;91:117-119.
- 39) Sumi SM. Brain malformations in the trisomy 18 syndrome. *Brain* 1970;93:821-830.
- 40) DeBassio WA, Kemper TL, Knoefel JE. Coffin-Siris syndrome: neuropathologic findings. *Arch Neurol* 1985;42:350-353.
- 41) Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain* 1998;121:889-905.
- 42) Hof PR, Knabe R, Bovier P, Bouras C. Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behavior. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:321-326.
- 43) Corsellis JAN, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med* 1973;3:270-303.
- 44) Hof PR, Bouras C, Buee L, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH. Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;85:23-30.
- 45) Fatemi SH, Stary JM, Halt AR, Realmuto GR. Dysregulation of reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. *J Autism Dev Disord* 2001a;31:529-535.
- 46) Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Realmuto GM, Jalali-Mousavi M. Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. *Neuroreport* 2001b;12:929-933.
- 47) Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 2002b;52:805-810.
- 48) Gonzalez JL, Russo CJ, Goldowitz D, Sweet HO, Davisson MT, Walsh CA. Birthdate and cell marker analysis of scrambler: a novel mutation affecting cortical development with a reeler-like phenotype. *J Neurosci* 1997;17:9204-9211.
- 49) Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry* 1999;4:145-154.
- 50) Piven J, Berthier ML, Starkstein SE, Nehme E, Pearlson G, Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* 1990;147:734-739.
- 51) Persico AM, D'Agsuma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2001;6:150-159.
- 52) Araki N, Morisama T, Sakai T, Tokuoh H, Yunoue S, Kamo M, et al. Comparative analysis of brain proteins from p53-deficient mice by two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 2000;21:1880-1889.
- 53) Akshoomoff N, Pierce K, Courchesne E. The neurobiological basis of autism from a developmental perspective. *Dev Psychopathol* 2002;14:613-634.
- 54) Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Neuronal density and architecture (gray level index) in the brains of autistic patients. *J Child Neurol* 2002a;17:515-521.
- 55) Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002b;58:428-432.
- 56) Hohmann CF, Berger-Sweeney J. Cholinergic regulation of cortical development and plasticity. New twists to an old story. *Perspect Dev Neurobiol* 1998;5:401-425.
- 57) Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In: Bauman ML, Kemper TL, editors. *The neurobiology of autism*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994. p.119-145.
- 58) Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, et al. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry* 2001;158:1058-1066.
- 59) Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R.

Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain* 2002;125:1483-1495.

60) Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. Density and distribution of hippocampal neurotr-

ansmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 2001;31:537-543.

61) Soghomonian JJ, Martin DL. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:500-505.

ABSTRACT

*Korean J Child & Adol Psychiatr* 16 : 153~159, 2005

**AUTISTIC DISORDER AND OTHER PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER : NEURODEVELOPMENTAL PATHOLOGY**

**Keun-Ah Cheon, M.D., Ph.D., Chul-Ho Jung, M.D., Ph.D.**

*Department of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry,  
Kwandong University College of Medicine, Goyang*

Autistic disorder and other PDD are currently viewed as a largely genetically determined neurodevelopmental disorder, although its underlying biological causes remain to be established. In this review, we examine the available neurodevelopmental literature on autistic disorder and discuss the findings that have emerged. Typical neuropathological observations are rather consistent with respect to the limbic system (increased cell packing density and smaller neuronal size), the cerebellum (decreased number of Purkinje cells) and the cerebral cortex (>50% of the cases showed features of cortical dysgenesis). However, most of the reported studies had to contend with the problem of small sample sizes, the use of quantification techniques, not free of bias and assumptions, and high percentages of autistic subjects with comorbid mental retardation or epilepsy. Furthermore, data from the limbic system and on age-related changes lack replication by independent groups. It is anticipated that future neuropathological studies held great promise, especially as new techniques such as design-based stereology and gene expression are increasingly implemented and combined, larger samples are analysed, and younger subjects free of comorbidities are investigated.

**KEY WORDS :** Autistic disorder · Neurodevelopmental pathology · Cerebral cortex · Cerebellum · Limbic system.