

# LAS ANOMALIAS DE LA ACTIVIDAD CEREBELOSA DE LOS AUTISTAS PUEDEN ALTERAR LOS SISTEMAS CORTICALES Y SUBCORTICALES: NUEVA HIPOTESIS

ERIC COURCHESNE, PH.D.

Department of Neurosciences  
School of Medicine  
University of California, San Diego  
La Jolla, CA 92093

Autism and Brain Development Research Laboratory  
(Laboratorio de Investigación del Autismo y el Desarrollo Cerebral)

Children's Hospital Research Center  
San Diego, CA 92123

Financiado por NINDS (2-RO1-NS-19855) y NIHM (1-RO1-MH-36840)  
por concesión personal a Eric Courchesne, Laboratorio de Investigación  
del Autismo y el Desarrollo Cerebral, 8110 La Jolla Shores Dr.,  
Suite 201, La Jolla, CA 92037 USA.

Históricamente, los intentos de descubrir las anomalías neuroanatómicas que subyacen las deficiencias neuroconductuales características del autismo han sido infructuosos. En 1985, presentamos la hipótesis de que las lesiones cerebelosas podrían ser una característica frecuente del autismo.

Diez años después la evidencia de anomalías cerebelosas ha sido demostrada en un total de 18 informes de autopsias y de imágenes de resonancia magnética entre más de 250 casos de autismo provenientes de once laboratorios de Europa, América y Japón (Tabla 1). Los estudios de Hashimoto y cols. con resonancia magnética demuestran que los trastornos del desarrollo anatómico del cerebelo en casos de autismo están presentes ya durante el primer año de vida (Figura 1). Los análisis estadísticos de regresión sugieren que el comienzo de estas anomalías pueden llegar a ser peri o prenatales. En la historia de las

**Tabla 1. Anomalías cerebelosas en el autismo: Evidencias cuantitativas obtenidas por imágenes de resonancia magnética y autopsia**

*Estudios que han descubierto anomalías:*

Williams y cols., 1980 (autopsia)  
 Bauman y Kemper, 1985 (autopsia)  
 Ritvo y cols., 1986 (autopsia)  
 Bauman y Kemper, 1986 (autopsia)  
 Gaffney y cols., 1987 (MRI)  
 Courchesne y cols., 1988 (MRI)  
 Murakami y cols., 1989 (MRI)  
 Bauman y Kemper, 1990 (autopsia)  
 Ciesielky y cols., 1990 (MRI)  
 Arin y cols., 1991 (autopsia)  
 Bauman, 1991 (autopsia)  
 Piven y cols., 1992 (MRI)\*  
 Kleimen y cols., 1992 (MRI)\*  
 Fehlow y cols., 1993 (autopsia)  
 Courchesne y cols., 1994 (MRI)  
 Saitoh y cols., 1995 (MRI)  
 Zilbovicius y cols., 1995 (MRI)  
 Hashimoto y cols., 1995 (MRI)

*Estudios que no han encontrado diferencias:*

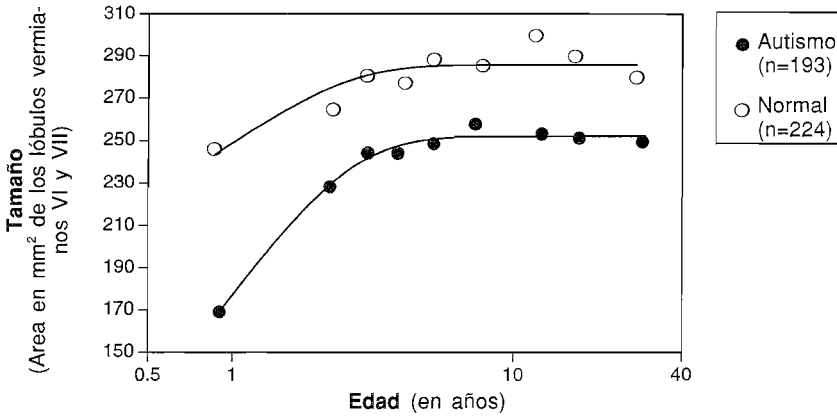
Garber y cols., 1992 (MRI)  
 Holttum y cols., 1992 (MRI)

\* Ver reanálisis de los datos de estudio de Courchesne y cols. 1994.

investigaciones sobre el autismo, esta es la primera evidencia directa de una anomalía del desarrollo neurobiológico precoz y específico.

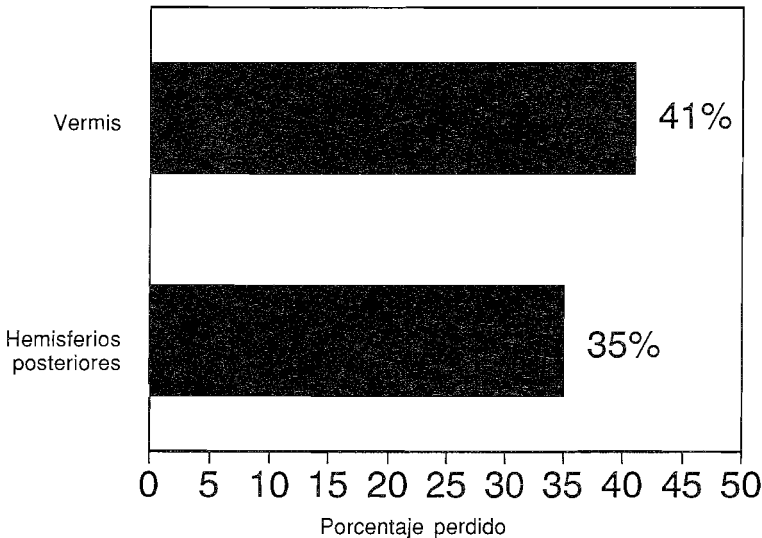
Las autopsias revelan que tal anomalía implica pérdida de células de Purkinje en toda la corteza cerebelosa, dándose la mayor pérdida en el vermis posterior y los hemisferios. Williams y cols. (1980) fueron los primeros que describieron la pérdida de células de Purkinje en el cerebelo en pacientes autistas. Desde entonces, tres laboratorios diferentes han informado que los pacientes autistas presentan pérdida de células de Purkinje, lo cual se ha determinado en estudios de autopsia (Tabla 1). El único estudio cuantitativo sobre la pérdida de células de Purkinje que se ha publicado (Ritvo y cols., 1986) muestra que la máxima pérdida de estas células se da en el vermis

**Figura 1. Crecimiento del vermis neocerebeloso en sujetos normales y autistas.**



Los resultados de las imágenes obtenidas por resonancia magnética muestran que las anomalías cerebelosas en el autismo están presentes ya en la infancia y persisten durante el desarrollo posterior. Las curvas de regresión sugieren la posibilidad de que el comienzo de las anomalías cerebelosas en el autismo sean perinatal o prenatales. En la historia de las investigaciones sobre el autismo, esta es la primera evidencia directa de una anomalía neurobiológica específica que está presente en el momento en que aparecen los primeros síntomas del autismo infantil. (Ver Hashimoto y cols., 1995 y Courchesne, 1995c. Adaptado de Courchesne, 1995a).

**Figura 2. Patología cerebelosa en el autismo: Pérdida de células de Purkinje.**



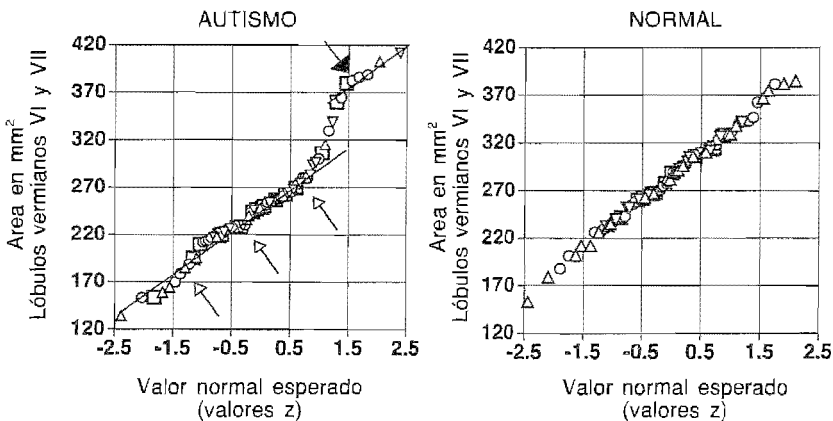
Patología cerebelosa en el autismo: La pérdida de células de Purkinje está presente tanto en el vermis como en los hemisferios, presentando el primero una pérdida algo más acusada. (Adaptado de Ritvo y cols., 1986).

cerebeloso, mientras que tal pérdida es menor en los hemisferios cerebelosos (Figura 2). Ritvo y cols. (1986) fueron los primeros en observar que la pérdida neuronal no va acompañada de gliosis (cicatrices en la corteza del cerebelo), y esta observación conlleva la importante implicación de que las anomalías comenzaron en etapas tempranas del desarrollo cerebral.

Además de la hipoplasia cerebelosa, las investigaciones han puesto de manifiesto un segundo tipo de anomalía del cerebelo, que contrasta con la anterior: hiperplasia vermiana, en una minoría de los pacientes autistas (entre un 6 y un 12%) (Courchesne y cols., 1994b) (Figura 3). Esto constituye la primera evidencia anatómica que apoya la extendida hipótesis de que el autismo desarrollo múltiples etiologías.

También existe evidencia revelada por resonancia magnética de pérdida de volumen en el lóbulo parietal bilateral en el 43% de los pacientes autistas examinados (Courchesne y cols., 1993), así como de tamaño reducido de la subregión posterior del cuerpo caloso, donde se concentran los axones parietales (Egaas y cols., 1995). Las investigaciones actuales también han obtenido evidencias en contraste de lesiones, conductuales, electrofisiológicas, neuroanatómicas, en el desarrollo y neurológicas de que estas anomalías anatómicas cere-

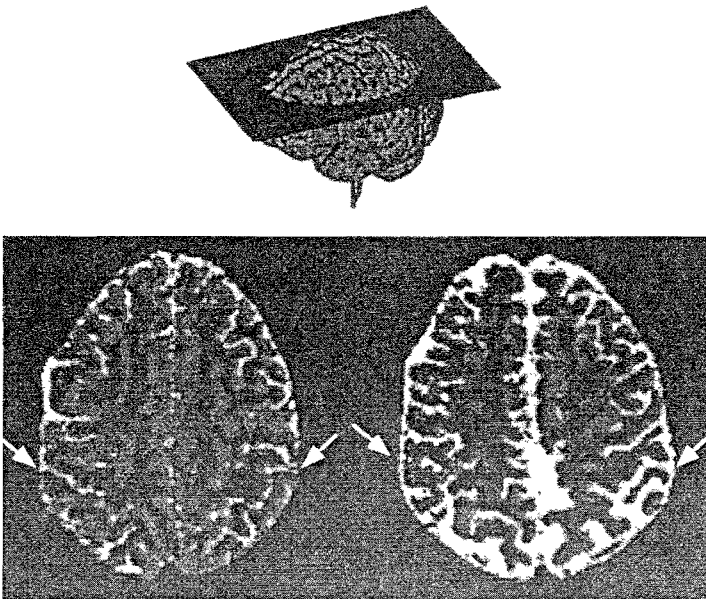
Figura 3.



En diferentes estudios cuantitativos de resonancia magnética en autismo infantil hay evidencia comparable de que existen dos tipos de anomalías cerebelosas. Los datos de 78 pacientes autistas en cuatro estudios independientes, comparados por contraste de los valores esperados sobre una campana de Gauss, muestran que la distribución de tamaño de los lóbulos VI y VII se desvía significativamente ( $p < 0,001$ ) de la distribución unimodal normal. En su lugar, la distribución es bimodal, mostrando dos grupos independientes de pacientes autistas; uno de ellos (Flechas abiertas) con lóbulos VI y VII de tamaño menor que el normal, y el segundo (flechas cerradas) con lóbulos VI y VII mayores de lo normal. En contraste, los datos de 91 personas normales se aproximaban mucho a líneas rectas para los lóbulos vermicianos VI y VII (Adaptado de Courchesne, Townsend y Saitoh, 1994d).

belosas y parietales de los pacientes autistas están relacionadas con las deficiencias en las tres operaciones de atención específica (Aks-hoomoff y Courchesne, 1992; Courchesne y cols., 1994a; Courchesne, 1995a; Townsend y Courchesne, 1994; Townsend y cols., 1996a, 1996b). Estas tres funciones son orientarse, cambiar y distribuir los recursos de atención según las localizaciones de mayor importancia potencial, y resultan básicas para aprehender y resolver situaciones de la vida cotidiana de carácter no social. Tal evidencia representa que por primera vez en la historia de la investigación sobre el autismo, se han demostrado experimentalmente que las localizaciones específicas de las anomalías anatómicas están relacionadas con el grado de deficiencia en funciones de atención específicas (Figura 4). Las anomalías anatómicas del cerebelo ofrecen una nueva explicación funcional de los signos y síntomas del autismo infantil (Courchesne y cols., 1994a, 1994b, 1994c; Courchesne, 1995b). De acuerdo con esta explicación, la pérdida de neuronas en fases tempranas

Figura 4a



Ejemplo de imágenes obtenidas con resonancia magnética segmentadas de un paciente autista sin evidencia de pérdida de volumen parietal (izquierda) y un paciente autista con pérdida de volumen parietal sustancial (derecha). El surco central está marcado con flechas. El plano que atraviesa la reconstrucción del cerebro en tres dimensiones muestra la posición aproximada de estas imágenes (Adaptado de Courchesne y cols., 1993).

del desarrollo alteraría los circuitos cerebelosos intrínsecos y daría lugar a una actividad neuronal anómala que se propagaría desde el cerebelo hasta otros sistemas con los que está interconectado.

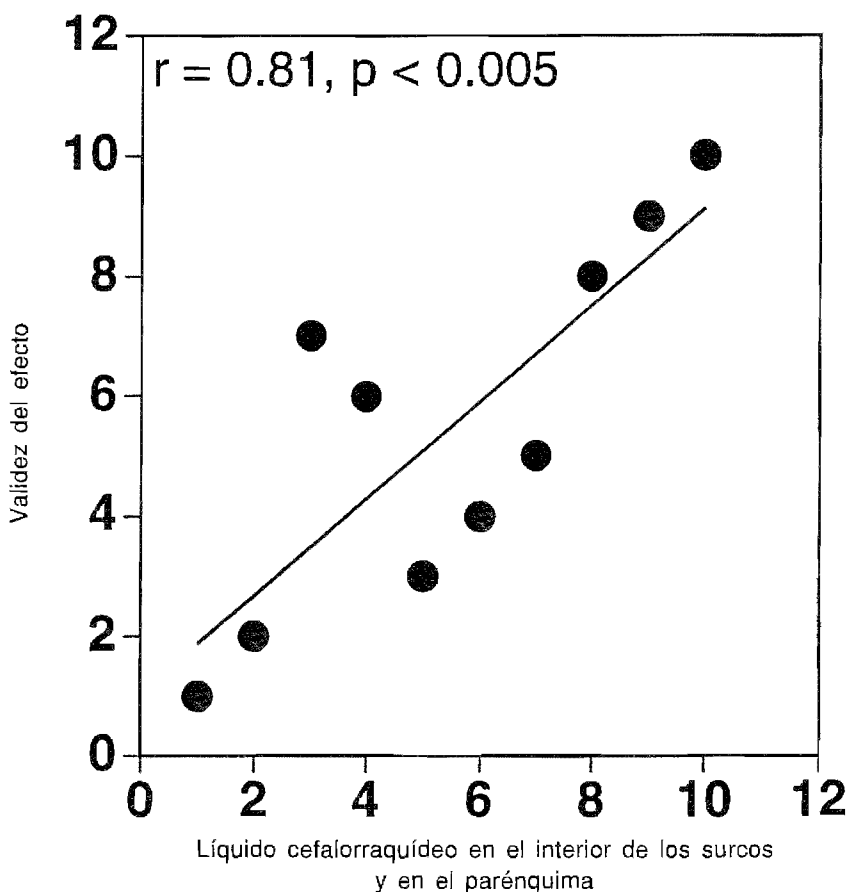
Un principio fundamental del desarrollo neurobiológico es que la actividad neuronal en los caminos sensoriales especifica y organiza la estructura y la función de los sistemas cortical y subcortical sobre los que se proyecta la actividad (Courchesne y cols. 1994c, 1994e; Courchesne, en imprenta). La investigación neurológica básica ha dado a conocer que una actividad neuronal anómala produce una estructura y una función anómalas. La figura 5 ilustra un ejemplo de estudios de investigación animal que demuestra que una actividad neuronal anómala en periodos tempranos de importancia crítica altera la estructura y la función cerebral. Este fenómeno está muy documentado en la literatura referente a neurología básica (Courchesne y cols. 1994c, 1994e, Courchesne, en imprenta).

Basándonos en estas observaciones y estos principios de la neurología básica, y en el hecho de que el cerebelo se deriva embriológicamente de las columnas sensoriales somáticas del tubo neuronal, podemos hipotetizar que una actividad cerebelosa anómala crea una estructura y una función anómalas en muchos sistemas sobre los cuales se proyecta el cerebelo (Tabla 2) (Courchesne y cols., 1994c, 1994e; Courchesne, 1995b). Existe una buena correspondencia entre los sistemas que, se sabe, tienen conexiones fisioanatómicas con el cerebelo y los sistemas fisioanatómicos que son anómalos en el autismo infantil (Tabla 2). En el autismo, el modelo de descubrimientos

Tabla 2

<i>Afectación de la actividad neuronal cerebelosa</i>	<i>Sugerencia de anomalías en el autismo</i>
Sistemas de control motor	sí
Caminos sensoriales del tronco cerebral	sí
Estructuras vestibulares	sí
Hipotálamo	sí
Sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico	sí
Sistemas de estímulo	sí
Sistemas de atención	sí
Sistema límbico (por ejemplo: amígdala, hipocampo)	sí
Sistemas de habla	sí
Corteza parietal	sí
Corteza frontal	sí

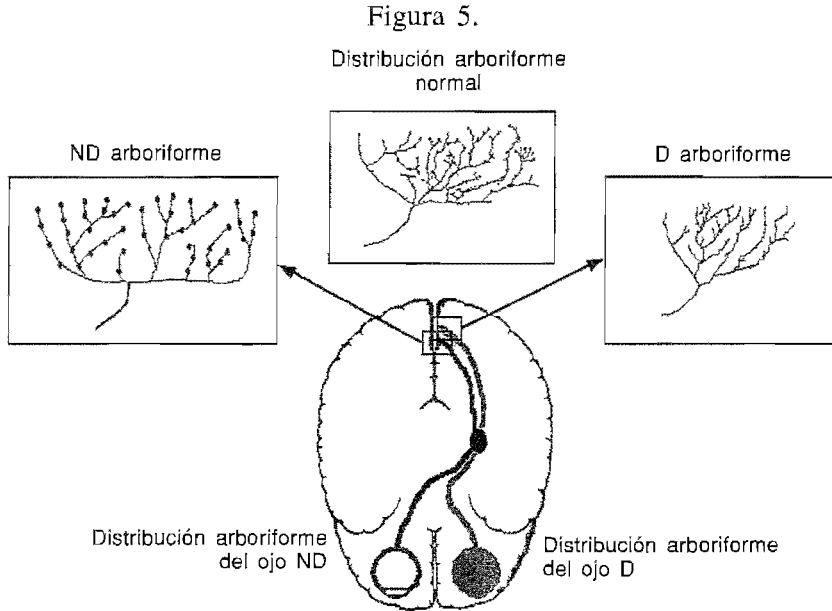
Figura 4b. Anomalías parietales y validez del efecto.



Los pacientes autistas con mayores anomalías anatómicas parietales tienen mayores deficiencias para detectar información en zonas no esperadas. Un «Scattergrama» con una línea de regresión muestra la relación entre el nivel del sujeto con un grado de líquido cefalorraquídeo en el interior de los surcos cerebrales y el parénquima y el nivel de validez de los efectos, es decir la diferencia entre el tiempo de respuesta a estímulos en zonas no esperadas pero sí localizadas (De Townsend, Courchesne y Egaas, 1996).

en la corteza cerebral, el sistema límbico y el tronco cerebral puede comprenderse a la luz del concepto de actividad cerebelosa anómala que altera el desarrollo cerebral.

En conclusión, se teoriza que ciertos signos y síntomas en pacientes con autismo infantil son el resultado de un proceso fundamental en el desarrollo neurológico en el que la actividad neurológica anómala en una zona (el cerebelo) produce una alteración de especificación y



La actividad neuronal durante el desarrollo determina la estructura y la función del cerebro. Muestra los resultados de un estudio de privación monocular en el que se suturaba un ojo a gatitos de una semana, privando tal ojo de la experiencia visual normal (D), mientras que el otro quedaba en funcionamiento (ND). Esto provoca un desequilibrio de la actividad neuronal de la retina al tálamo y a la corteza cerebral durante un periodo crítico del desarrollo temprano. El examen entre 1 y 4 años mostró anomalías en la estructura y en la función de los axones de tipo Y geniculocorticales de ambos ojos. Comparados con lo normal, los axones geniculocorticales del ojo D tienen distribución arboriforme de menor tamaño, botones más pequeños, menos sinapsis y reducida disposición a la respuesta, mientras que los axones del ojo en funcionamiento (ND) muestran distribución arboriforme de los axones hipertrofiada, botones más grandes, mayor número de sinapsis, conexiones sinápticas noveles y una sobrecapacidad para la respuesta no selectiva. Los axones del ojo D parecen no haber podido desarrollarse, mientras que los del ojo ND muestran un desarrollo excesivo. Durante el desarrollo, la actividad anómala de un lado crea una anomalía en forma y función en estructuras distantes, incluso en aquellas que no están conectadas con la zona inicial de la actividad anómala. Este estudio muestra que puede tomarse un animal que se está desarrollando normalmente, con un sistema visual normal y, simplemente alterando la actividad neuronal en una zona determinada (por ejemplo, un ojo) en un momento temprano del desarrollo, hacer que las neuronas de zonas alejadas (que de otro modo habrían sido normales) desarrollen anomalías en estructura y función. (Adaptado de Friedlander, Martin y Wassenhove-McCarthy, 1991.)

organización en diversos sistemas que reciben información neuronal extraña. No se sabe todavía si existen localizaciones o procesos adicionales. Además, es probable que existan factores genéticos y/o no genéticos de susceptibilidad que muten o aumenten la hipotética actividad cerebelosa anómala que afecten al desarrollo cerebral



## BIBLIOGRAFIA

- AKSHOOMOFF, N.A., y COURCHESNE, E. (1992): A new role of the cerebellum in cognitive operations. *Behavioral Neuroscience*, 106: 731-738.
- ARIN, D.M.; BAUMAN, M.L., y KEMPER, T.L. (1991): The distribution of Purkinje cell loss in the cerebellum in autism. *Neurology*, 41 (supl. 1): 307.
- BAUMAN, M.L. (1991): Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics*, 87: 791-796.
- BAUMAN, M.L., y KEMPER, T. (1985): Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35: 866-874.
- BAUMAN, M.L., y KEMPER, T. (1986): Developmental cerebellar abnormalities: a consistent finding in early infantile autism. *Neurology* 36 (supl. 1): 190.
- BAUMAN, M.L., y KEMPER, T. (1990): Limbic and cerebellar abnormalities are also present in an autistic child of normal intelligence. *Neurology*, 40 (supl. 1): 359.
- CIESIELSKI, K.T.; ALLEN, P.S.; SINCLAIR, B.D.; PABST, H.F.; YANOFKY, R., y LUDWIG, R. (1990): Hypoplasia of cerebellar vermis in autism and childhood leukemia. Proceedings of the 5th International Child Neurology Congress, Tokyo, Japan: November.
- COURCHESNE, E. (1995a): Infantile autism, Part 1: MR imaging abnormalities and their neurobehavioral correlates. *International Pediatrics*, 10: 141-154.
- COURCHESNE, E. (1995b): Infantile autism Part 2: A new neurodevelopmental model. *International Pediatrics*, 10: 141-154.
- COURCHESNE, E. (1995c): New evidence of cerebellar and brainstem hypoplasia in autistic infants, children and adolescents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25: 19-22.
- COURCHESNE, E. (en prensa): The effects of early sensory experience on neural structural development. En: *1997 McGraw-Hill Yearbook of Science and Technology*. Suplemento a Encyclopedia of Science and Technology. McGraw-Hill Inc.
- COURCHESNE, E.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; HESSELINK, J.R., y JERNIGAN, T.L. (1988): Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in Autism. *New England Journal of Medicine*, 318: 1349-1354.
- COURCHESNE, E.; PRESS, G.A., y YEUNG-COURCHESNE, R. (1993): Parietal lobe abnormalities detected on magnetic resonance images of patients with infantile autism. *American Journal of Roentgenology*, 160: 387-393, 1993.

- COURCHESNE, E.; TOWSEND, J.; AKSHOOMOFF, N.A.; SAITOH, O.; YEUNG-COURCHESNE, R.; LINCOLN, A.J.; JAMES, H.E.; HAAS, R.H.; SCHREIBMAN, L., y LAU, L. (1994a): Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral Neuroscience*, 108(5): 848-865..
- COURCHESNE, E.; SAITOH, O.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; LINCOLN, A.J.; HAAS, R.H., y SCHREIBMAN, L.: Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic subgroups by MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, 162: 123-130.
- COURCHESNE, E.; CHISUM, H., y TOWSEND, J. (1994c): Activity-dependent brain changes in development: Implications for psychopathology. *Developmental Psychopathology*, 6: 697-722.
- COURCHESNE, E.; TOWSEND, J.P.; SAITOH, O. (1994d): The brain in infantile autism: Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44: 214-223.
- COURCHESNE, E.; TOWSEND, J. y CHASE, C. (1994e): Neurodevelopmental principles guide research on developmental psychopathologies. En: D. Cicchetti y D. Cohen (Eds.), *A Manual of Developmental Psychopathology*. New York: John Wiley, pp. 195-226.
- EGAAS, B.; COURCHESNE, E.; SAITOH, O. (1995): Reduced size of corpus callosum in autism. *Archives of Neurology*, 45: 317-324.
- FEHLOW, P.; BERNSTEIN, K.; TENNSTEDT, A., y WALTHER, F. (1993): Autismus infantum und exzessive aerophagie mit symptomatischem megakolon un ileus bei einem fall von ehlers-danlos-syndrom. *Padiatr. Grenzgeb.*, 31: 259-267, 1993.
- FRIEDLANDER, M.J.; MARTIN, K.A.C., y WASSENHOVE-MCCARTHY, D. (1991): Effects of monocular visual deprivation on geniculocortical innervation of area 18 in cat. *Journal of Neuroscience*, 11: 3268-3288.
- GAFFNEY, G.R.; TSAI, L.Y.; KUPERMAN, S y MINCHIN, S. (1987b): Cerebellar structure in autism. *American Journal of Diseases in Children*, 141: 1330-1332.
- GARBER, H.J., Y RITVO, E.R. (1992): Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autistic adults. *American Journal of Psychiatry*, 149: 245-247, 1992.
- HASHIMOTO, T.; TAYAMA, M.; MURAKAWA, K.; YOSHIMOTO, T.; MIYAZALI, M. HARADA, M., y KURODA, Y. (1995): Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25: 1-18.

- HOLTTUM, J.R.; MINSHEW, N.J.; SANDERS, R.S., y PHILIPS, N.E. (1992): Magnetic resonance imaging of the posterior fossa in autism. *Biological Psychiatry*, 32: 1091-1101.
- KLEIMAN, M.D.; NEFF, S., y ROSMAN, N.P. (1992): The brain in infantile autism: Are posterior fossa structures abnormal? *Neurology*, 42: 735-760.
- MURAKAMI, J.W.; COURCHESNE, E.; PRESS, G.A.; YEUNG-COURCHESNE, R., y HESSELINK, J.R. (1989): Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Archives of Neurology*, 46: 689-694.
- PIVEN, J.; NEHME, E.; SIMON, J.; BARTA, P.; PEARLSON, G., y FOLSTEIN, S.E. (1992): Magnetic resonance imaging in autism: measurement of the cerebellum pons and fourth ventricle. *Biological Psychiatry*, 31: 491-504.
- RITVO, E.R.; FREEMAN, B.J.; SCHEIBEL, A.B.; DOUNG, T.; ROBINSON, H.; GUTHRIE, D. y RITVO, A. (1986): Lower Purkinje cell counts in the cereblla of four autistic subjects: Initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *American Journal of Psychiatry*, 143: 862-866.
- SAITOH, O.; COURCHESNE, E.; EGAAS, B.; LINCOLN, A.J., y SCHREIBMAN, L. (1995): Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology*, 45: 317-324.
- TOWSEND, J.P., y COURCHESNE, E. (1994): Parietal damage and narrow «spotlight» spatial attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6: 220-232.
- TOWSEND, J.; COURCHESNE, E., y EGAAS, B. (1996a): Slowed orienting of covert visual-spatial attention in autism: Specific deficits associated with cerebellar and parietal abnormality. *Development and Psychopathology*, 8(3): 563-584.
- TOWSEND, J.; SINGER-HARRIS, N., y COURCHESNE, E. (1996b): Visual attention abnormalities in autism: Delayed orienting to location. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2: 1-10.
- WILLIAMS, R.S.; HAUSER, S.L.; PURPURA, D.P.; DELONG, R., y SWISHER, C.N. (1980): Autism and mental retardation: Neuropathological studies performed in four retarded persons with autistic behaviour. *Archives of Neurology*, 37: 749-753.
- ZILBOVICIUS, M.; GARREAU, B.; SAMSON, Y.; REMY, P.; BARTHELEMY, C.; SYROTA, A., y LELORD, G. (1995): Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *American Journal of Psychiatry*, 152(2): 248-252.