

медицински третман

Владимир ТРАЈКОВСКИ

АВТОИМУНОСТА И АУТИЗМОТ

ВОВЕД

Инфантилниот аутизам е еден од најтешките синдроми кои што го оневозможуваат невролошкиот, емоционалниот и интелектуалниот развој. Се среќава кај едно дете на секои 2000 деца, а кај мажките деца е застапен 75%. Околу 80% од децата со аутизам ги развиваат знаците на нарушување во првата година од животот (1).

Етиологијата и патогенезата на аутизмот сè уште не се добро разјаснети. Имунолошките истражувања сугерираат патогенетска рола на имунолошките фактори какви што се клеточниот имунитет и автоимуноста. Имунолошките абнормалности се огледаат во намалување на бројот и функцијата на Т клетките и функцијата на "клетките природни убијци" (natural killer cell). Забележано е активирање на Т клетките и ненормална клеточно посредувана и хуморална имунолошка реактивност кон ткивото на централниот нервен систем (ЦНС), вклучувајќи го миелин базичниот протеин (МВР) (2).

Аутизмот е биолошко нарушување со рана пројавност што предизвикува тешки дефицити во високите ментални функции. Нема ниту една јасна причина за настанувањето, како што нема и комплетен третман за аутизмот. Тоа е многу комплексно, мултифакториелно нарушување (3).

Целта на овој труд е да ја опише концизно улогата на автоимуната етиологија и имунолошката терапија кај аутизмот.

Автоимунa етиологија на аутизмот

Vijendra Singh, невроимунолог работи на проблемот на имунолошката основа и имунолошката терапија на мозочните и менталните заболувања. Тој го проучува аутизмот како автоимунo нарушување во последните 15 години и цврсто верува дека повеќе од 80% од случаите со аутизам се предизвикани со ненормална имунолошка реакција позната како автоимунитет. Автоимуниот процес кај аутизмот резултира со комплетна интеракција помеѓу имунолошкиот и нервниот систем. Тој ги поставил постулатите за "**невроавтоимуниот модел на аутизмот**", каде што ја имплементира хипотезата за автоимуната реакција кон мозочните структури, односно кон миелинската обвивка, што игра критична улога во предизвикувањето на невролошките оштетувања кај пациентите со аутизам. Тој укажува дека имунолошкиот инсулт на миелинот во развој (после природна инфекција или вакцинација) предизвикува "засеци" или мали промени на миелинската обвивка. Овие промени водат кон долготрајни нарушувања во високите ментални функции како што се: учењето, меморијата, комуникацијата, социјалната интеракција (4).

Други истражувачи пронашле Т-клеточна и хуморална дисфункција, ослабен лимфоцитен одговор, намалена продукција на антитела, намалени концентрации на имуноглобулините IgG и IgA, абнормални нивои на цитокините

во серумот. Јасен доказ за автоимуноста е секако присуството на антимоноцитни и антимиелински антитела во серумот на лицата со аутизам (5,6).

Автоимуноста е абнормална имунолошка реакција во која имунолошкиот систем реагира против сопствените ткива и органи и резултат на тоа се автоимуните заболувања. Повеќе фактори придонесуваат за патогенетскиот механизам на автоимуните заболувања. Овие заболувања најчесто започнуваат со инфективните агенси кои генерално се поврзуваат со гените кои го контролираат имунолошкиот одговор. Тие причинуваат имунолошки абнормалности на Т-лимфоцитите; тие индуцираат производство на антитела; тие ги инволвираат хормоналните фактори и тие генерално покажуваат полова predisпозиција. Ова истото се случува и кај аутизмот: повеќе автоимуни фактори се идентификувани кај пациентите со аутизам, сугерирајќи патогенетска ролја на автоимуноста кај аутизмот. Некои општи напомени што се однесуваат на генетиката и имунологијата на аутизмот се следните:

- Аутизмот покажува покачена фреквенција на генетичките фактори за имунолошкиот одговор (на пример HLA, C4B нултиот алел и.т.н.).
- Кај аутизмот е инволвиран половиот фактор т.е. машките деца се повеќе четири пати засегнати отколку женските деца.
- Аутизмот често се случува да биде сврзан со фамилијарна историја на автоимуни заболувања (на пример: мултипла склероза, ревматоиден артрит,...).
- Аутизмот ги инволвира и хормоналните фактори како што се: секретин, бета-ендорфин и сл.)
- Аутизмот покажува асоцијација со инфективните агенси, особено со вирусите.
- Лицата со аутизам имаат имунолошки абнормалности, особено тие кои што се карактеризираат со автоимунa реакција
- Лицата со аутизам одговараат добро на имунолошката терапија (4).

Вирусни студии кај аутизмот

Вирусите се поврзани со аутизмот и тоа е покажано преку одредени вирусни инфекции кои можат лесно да се јават во феталниот период, доенечкиот период или во раното детство. Тие може да навлезат во мозокот преку назофарингеалните мембрани и да индуцираат автоимун одговор против мозокот, така што го алтерираат развојот на мозочната функција.

Поранешните студии го посочуваат конгениталниот **рубела вирус (РВ)**, бидејќи децата со оваа инфекција често пати покажувале аутистично однесување. Освен тоа некои деца со аутизам немале производство на антитела кон вакцината против рубеола, дури и по повторна рубеоларна вакцинација. Причината за овој проблем не е истражувана, но Vijendra Singh смета дека се работи за дефект во Т-лимфоцитите, кои што кај аутизмот не функционираат исправно. Најдено е дека кај децата со аутизам РВ- индуцираниот лимфоцитен пролиферативен одговор претставува само 1/4 од одговорот кај нормалните деца, што јасно укажува на дефект во Т-клеточно посредуваниот одговор (одбрамбен механизам кој што помага во борба против вирусните инфекции) (4).

Во друга студија испитувана е асоцијацијата на **морбили вирусот (МВ)** и **хуманиот херпес вирус-6 (ХХВ-6)** со настанокот на аутизмот. Лабораториски се анализирани: а) нивоата на антителата против МВ и ХХВ-6 и б) титарот на мозочните автоантитела во истите примероци. Студијата покажала: прво, дека нивоата на вирусните антитела во крвта на децата со аутизам се многу повисоки

отколку кај нормалните деца и второ, покачените нивоа на вирусни антители се асоцирани со титарот на мозочните автоантители. Интересно е да се напомене дека асоцијацијата помеѓу МВ антителата и миелин базичниот протеин (МБП) автоантителата се среќава кај 90% од децата со аутизам, каде Што ХХВ-6 може како коинфекција да придонесе во патофизиологијата на нарушувањето. Ова ја докажува аутистичната регресија после вакцинацијата морбили-паротит-рубеола (МПР) (4).

Автоимуна хипотеза

Онеспособувањето на механизмите за “себепрепознавање” или автоимунитет се карактеризирани со клеточна и хуморална имунолошка реактивност против сопствените структури, како Што се автоантигените. Студиите на лицата со аутизам опфаќаат три Широки категории. Интересот на едните се клеточните елементи на имунолошкиот систем и тие се фокусирани на Т-клетките и на НК-клетките. Во други студии се обработуваат хуморалните елементи на имунолошкиот систем и се фокусираат на титарот на антителата и специфичните автоантители. Во третата категорија студии интересот е насочен кон мајчинско-плодовата толеранција и имунореактивност (7).

Клейочен имуниџеј (Т-клейки)

Во студија на деца со аутизам кај 5 од 13 пациенти не се забележува одговор со антители на вакцинацијата со рубела вакцинацијата. Овој наод е во спротивност со резултатите кои се добиени кај контролните субјекти, каде Што се забележува нормален титар на антители после вакцинацијата. Тоа води до констатацијата дека децата со аутизам имаат изменет имунолошки одговор. Stubbs Gene (8) дава две алтернативни објаснувања за супримирааниот имунолошки одговор. Прво, примарната вирусна инфекција на плодот во утерусот причинува длабоки оштетувања на имунолошкиот систем на различни начини. Една од последиците може да биде индукција на толеранција на вирусот, така Што тој не е долго препознаен како туѓ антиген додека е присутен во организмот. Вредно е да се спомене дека имунолошкиот систем е делумно суспендибилен за индукцијата на толеранцијата за време на феталниот развој и во првите недели од неонаталниот период, кога ниту една од клетките на имунолошкиот систем нема достигнато зрелост. Второ, примарниот пренатален дефект кај Т-клеточно посредуваниот имунитет се смета дека води кон зголемена суспендибилност за вирусни инфекции и оштетување на ЦНС на плодот (8).

Stubbs и сор. (9) за да ја тестираат хипотезата за присуство на Т-клеточна дефициенција анализираат 12 деца со аутизам и 13 здрави контролни субјекти. Митогено фитохемаглутининската пролиферација на Т-лимфоцитите кај групата со аутизам е сигнификантно пониска отколку кај контролата. Овој резултат сугерира релативен Т-клеточен дефект во групата на децата со аутизам.

Во друга студија со 31 пациент со аутистични симптоми и 15 здрави луѓе, откриени се повеќе Т-клеточни абнормалности (10). Во групата со аутизам е забележана сигнификантна депресија на пролиферативниот одговор на лимфоцитите после активација со фитохемаглутинин и конканавалин А. Во поддршка на хипотезите за нискиот митогенски одговор на Т-клетките оди редуцираниот број на Т-клетките кај пациентите. Освен тоа се среќава депресија во односот на CD4+ клетките и CD8+ клетките за сметка на намалувањето на бројот на CD4+ клетките.

Warren Reed и сор. (11) кај 36 лица со аутизам и 35 контролни субјекти спарени по возраст пронаоѓа сигнификантно редуциран број на вкупните лимфоцити, на вкупниот број на Т-клетки, на вкупните CD4+ клетки и намален број на супресорните CD4+клетки кај групата со аутизам. Обратно на ова кај лицата со аутизам се забележува нормален број на хелпер индуктор CD4+ клетките, нормален број на В-клетките и НК-клетките. Овие наоди укажуваат дека алтерирањето на супресорните Т-клетки е делумно поврзано со аутизмот и дека можниот дефицит на овие клетки придонесува за развој на автоимуните механизми. Покрај тоа, најдено е дека поголема редукција на овие клетки се среќава кај женските, отколку кај мажките пациенти. Сугерирано е дека разликата во полот е поврзана на некој начин со фактот дека аутизмот се појавува три до четири пати почесто кај мажките отколку кај женските (11). Овој наод е поддржан со една хипотеза за имунореактивната теорија за селективна афекција на мажките, што ја издвојува релативната антигеност на мажкиот фетус "ин утеро".

Клеточен имунитет (НК-клетки)

Во одделна студија Warren и соработниците ја истражуваат можноста дека алтерираната НК-клеточна активност игра улога во развојот на аутизмот (12). Цитотоксичните НК-клетки се вклучени во основниот одбрамбен механизам против клетките инфицирани со вирус и против туморските клетки. Тие исто така се вклучени во имунолошката регулација. НК-клеточна активност е најдено дека е редуцирана кај повеќето автоимуни заболувања. Во студија со 31 лице со аутизам и 23 здрави контролни субјекти, околу 40% од пациентите со аутизам демонстрираат сигнификантно редуцирани нивои на НК-цитотоксичноста што не е во корелација со квантитативната алтерација во бројот на НК-клетките. Во претходната студија на Warren Reed (11) најдено е дека бројот на НК-клетките не е променет кај пациентите со аутизам. Поврзаноста на редуцираната НК-клеточна активност со развојот на аутизам не е многу јасна. Една од можностите за оваа поврзаност е можноста за генетска предиспозиција за релативна НК-клеточна дефициенција, изложувајќи го плодот или новороденото на зголемен ризик за невролошко оштетување од страна на вирусите. Друга можна хипотеза е таа дека имунолошките абнормалности се поврзани со директни имунолошки ефекти на покачени концентрации на серотонинот во крвта што се среќава кај 30-40% од лицата со аутизам (13).

Серотонинот не е само невротрансмитер во ЦНС, туку претставува вазоактивен амин и имунолошки модулатор во периферијата. Најистакната активност на серотонинот во периферијата е подобрување на лимфоцитната функција со стимулација на Т-клеточната пролиферација и IL-2 рецепторната експресија на Т-клетките. Третото возможно објаснување за промените на НК-клеточната функција, како и промените на Т-клеточната функција ја зема предвид хипотезата за значењето на дисбалансот на мозочната латерализација. Во серија на студии покажано е дека неокортексот влијае на Т-клеточната и НК-клеточната активност. Можно е да се постави хипотеза дека оштетената Т-клеточна функција и НК-клеточна активност кај лицата со аутизам рефлектира со оштетување на балансираната контрола на Т-клеточно посредуваниот имунитет и НК-клеточната функција од страна на левата и десната хемисфера на мозокот. Други научници наоѓаат супресија на Т и В лимфоцитната функција (депресија на лимфоцитната пролиферација и IL-2 продукција од Т-клетките и депресија на активацијата на макрофагите после аблација на левата хемисфера кај глодари, каде што истите функции се непроменети при лезија на десната

врзувачко место во пептидниот регион со антигенски карактеристики и затоа научниците ја поставиле хипотезата дека серотонин врзувачкото место на MBR може да функционира како автоантиген, бидејќи има голема структурна сличност со 5-HT рецепторот. Ова може да води до продукција на автоантитела кон 5-HT рецепторот (19). Во 1985 год., Todd и Ciaranello опишуваат автоантитела кон 5-HT рецепторите, кои што циркулираат во крвта и ликворот кај 7 од 13 деца со аутизам. Овие автоантитела се директно насочени кон 5HT 1a рецепторите во фронталниот кортекс, што не е случај и со контролната група составена од 13 здрави деца (20).

Во една друга студија Cook и сор. пронаоѓаат сигнификантно покачена инхибиција на алфа-2 адренергичните рецептори од страна на IgG фракцијата на антителата во серумот на децата со аутизам и нивните роднини од прв наследен ред, што е компарирано со здрава контролна група. Ова донекаде ги објаснува нарушувањата во централниот и периферниот нервен систем. Спротивно на ова, допаминските рецептори не се изменети кај пациентите со аутизам компарирано со контролната група. Овој наод е податок за важноста на инволвираноста на норadrenergичниот систем во патогенезата на аутизмот (21).

Мајчинско феџална и толеранција и имунореактивност

Аутизмот кој е клинички манифестен во првите години од животот е асоциран со висока инциденција на акушерски компликации на мајките, како на пример: повторувачки спонтани абортуси, инфертилитет и прееклампија (22). Посочено е дека способноста на фетусот да развие толеранција и имунореактивност се должи на регулацијата од страна на HLA генскиот комплекс преку експресијата на HLA антигените на површината на клетките. HLA-хомозиготноста помеѓу родителите игра клучна улога во развојот на имунолошката интолеранција помеѓу мајката и детето.

Повеќе студии соопштуваат дека мајчинските антитела реагираат со антигенските протеини кои што се наоѓаат на клеточните мембрани на татковите лимфоцити што се утврвува со повторувачки спонтани абортуси кај мајката после породување на здраво дете.

Предизвикани од ваквите наоди Warren и сор. ја истражуваат врската помеѓу аутизмот и аберантниот мајчински имунолошки одговор кон феталните антигени кои исто така се прикажуваат на татковите лимфоцити во група од 11 деца со аутизам, нивните браќа и сестри и нивните родители. Кај 54% од 11 мајки е најдена сигнификантно покачена комплемент-зависна цитотоксична реакција кон лимфоцитите на нивните деца. Само кај 10% од мајките од контролната група со здрави деца се среќава оваа реакција. Во сите случаи во кои плазмата на мајката реагира кон лимфоцитите на детето со аутизам, исто така реагира со лимфоцитите на таткото. Се работи за IgM имуноглобулини директно насочени кон мембраните на лимфоцитите на таткото и детето. Треба да се има предвид дека кај 5 од 6 имунореактивни мајки се среќаваат акушерски компликации како што се повторувачки абортуси. Овој наод посочува дека кај мајките на децата со аутизам, аберантната мајчинско-плодова имунореактивност може да биде корелирана со развојот на аутизам и акушерските компликации. Од ова произлегува хипотезата која може да се формулира на следниот начин: мајчинските антитела реагираат со антигените на трофобластното ткиво и вкрстено реагираат со антигените на клеточната мембрана на лимфоцитите, што може да води до транзитрна опструкција на крвниот проток во фетусот, резултирајќи со мозочно оштетување кое не е летално (17).

Тестирања за автоимуност кај аутизмот

Бидејќи мозокот е афектираниот орган кај аутизмот, автоимуниот одговор ќе биде директно насочен кон овој орган. Овој одговор се идентификува со постоењето на мозочно-специфични антитела, вирусни антитела, испитување на цитокински профил или имунолошки активни маркери, како и со автонуклеарни антитела. Со анализа на крвта може да се утврди дали пациентот покажува автоимуност кон мозочното ткиво, дали е кандидат за експериментална имунолошка терапија и дали одговорот на терапијата е ефективен. Заради тоа, овој тип на имунолошка евалуација е многу важен во помошта на децата со аутизам.

Мозочни авеоантители: овој тест ги детектира антителата кон два мозочни протеина, наречени миелин базичен протеин и неврон-аксон филаментозен протеин. Инциденцијата на МВР антителата во аутистичната популација се среќава кај 70%, што е 20 пати повисока отколку во нормалната популација (3%). Инциденцијата на NAFP антителата кај пациентите со аутизам изнесува 55% што е за два пати повеќе од здравите лица (27%), што го прави NAFP секундарен маркер за автоимуноста кај аутизмот, а МВР е примарен. Се препорачува овие два маркери да бидат тестирани симултано.

Цитокински профил: двата имунолошки активирани маркери или цитокини наречени интерлеукин-12 (IL-12) и гама интерферон (IFN-g), играат улога во индукцијата на автоимуните заболувања и во отпочнувањето на автоимуната реакција. Тие се селективно покачени кај пациентите со аутизам и претставуваат знак за алтериран клеточен автоимунитет.

Вирусна серологија: со овој тест се мерат нивоата на антителата против рубела вирусот (РВ), морбили вирусот (МВ) и хуманиот херпес вирус-6 (ХХВ-6), кои што кај аутизмот се покачени и претставуваат знак за постоечка инфекција, мината инфекција или реакција на МПР (морбили-паротит-рубела) вакцината. ХХВ-6 и МВ се етиолошки врзани со аутизмот, бидејќи тие се поврзани со автоантителата кон мозокот и демиелинизирачките болести.

Антинуклеарни антитела: овој тест се однесува на антинуклеарните антигени (ANA). Тие се неспецифични антитела, но често се среќаваат кај пациентите со автоимуно заболување. Апроксимативно, 1/3 од децата со аутизам имаат позитивни титри на ANA.

Имунотерапија на аутизмот

Претходно споменатите лабораториски наоди јасно укажуваат на автоимуниот патогенетски механизам кај аутизмот. Идеата дека аутизмот е навистина автоимуно нарушување се потврдува со добриот одговор на пациентите со давање на имуномодулирачки лекови. Зависно од природата на имунолошката абнормалност, целта на терапијата треба да биде нормализација на имунолошкиот одговор, наместо индуцирање на имунолошка супресија или стимулација. Имунолошката терапија секогаш треба да се спроведе во консултација со лекар. Имунолошката терапија се состои во користење на следните имунолошки интервенции:

Стероидна терапија: стероидите како што се Prednizone и АСТН (адренокортикотропен хормон) се употребуваат како антиинфламаторни и имunosупресивни лекови во третманот на автоимуните болести, инфламаторните заболувања, и.т.н. Кај аутизмот има една студија која покажува подобрување на

аутистичните симптоми, кога децата со третирани со аналози на АСТН. Овие резултати покажуваат дека стероидите се потенцијално корисни за олеснувањето на клиничките симптоми на аутизмот (23). Стероидите се лекот на избор во третманот на автоимуните болести и инфантилните спазми, но како и да е, нивната ефикасност сè уште не е евалуирана кај аутизмот.

Интравенски имуноглобулини (ИВИГ): овој тип на третман е користен во третманот на децата со аутизам. Користени се ниски дози и високи дози на ИВИГ кои што кај повеќето деца со аутизам, но не кај сите покажуваат погодност во третманот. Singh и сор. наоѓаат дека високите дози на ИВИГ се подобри од ниските дози на ИВИГ. Клинички, децата покажуваат подобрување во говорот, комуникациите, социјалната интеракција и вниманието. покрај успешноста на ИВИГ, овој третман не е погоден за секое дете со аутизам. Пред да се започне со третманот, потребно е да се направи добра имунолошка евалуација за да се процени природата на имунолошкиот проблем.

Орална толеранција со автоантигени: овој третман значи индуцирање на имунолошката супресија со давање на автоантигени на пациентите. Singh (4) покажува дека таков автоантиген кај аутизмот е МВР. Тој сугерира дека МВР содржи миелински производи кои што може да се употребат во третманот на пациентите со аутизам. Еден од овие производи се вика **Sphingolin** кој е употребен со голема успешноост. Неодамна родителите, училишните психолози и други стручњаци покажуваат огромно подобрување на симптомите на нивните деца.

Плазмафереза: оваа процедура се употребува за третман на пациенти со инфекции, автоимуни заболувања, имунокомплексни болести, и.т.н. Бидејќи овој метод ги отклонува штетните супстанции од крвта (пример автоантителата), се смета за ефективна имунолошка терапија. Овој метод се употребува за третирање на мозочните нарушувања како што се Rasmussen енцефалитисот и опсесивно-компулсивните нарушувања, каде што автоимуноста е вpletкана во основата на нарушувањето. Плазмаферезата дава позитивен одговор кај пациентите со овие нарушувања и одговорот е многу подобар отколку со ИВИГ третманот. Во секој случај користа на пациентот се гледа во намалувањето на титарот на антиневронските автоантитела. Иако, третманот со плазмафереза кај лицата со аутизам долго време се посочува, досега сè уште нема обиди за лекување на ова нарушување (23).

ЗАКЛУЧОК

Со разгледувањето на целокупната литература за имунологијата на аутизмот може да се извлечат следните заклучоци:

- аутизмот е автоимуно нарушување
- автоимуниот одговор е примарно насочен кон мозочниот миелин, а можеби секундарно кон вирусните инфекции
- тестирањата за автоимуност како што се: детекција на автоантителата кон МВР и NAEP во серумот, одредување на цитокинскиот профил, вирусната серологија и антинуклеарните антигени, се неопходни во дијагностиката на аутизмот
- пациентите со аутизам добро одговараат на третманот со имунолошка терапија.

S U M M A R Y

Vladimir TRAJKOVSKI, Mirko SPIROSKI

AUTOIMUNITY AND AUTISM

Infantile autism is one of the most disabling illnesses of neurological, emotional and intellectual development. The cause of autism remains unknown. However, recent investigations suggest that this disorder shares several features of established autoimmune disorders.

The aim of this article is to describe concisely the role of autoimmune etiology and immunotherapy in autism. Here are presented the immunological findings in autistic patients within two related conceptual frameworks: a viral and an autoimmune hypothesis. Interpretation of data is made by conceptual and methodological differences between studies. The autoimmune response is most likely directed against the brain myelin, perhaps secondary to a viral infection. The idea that autism is an autoimmune disorder is further strengthened by the fact that autistic patients respond well to treatment with immune modulating drugs. Immune interventions can produce immune modulation - state of suppression or stimulation. Immune therapy should always be done in consultation with physicians.

Key words: autism, autoimmunity, immunotherapy

Ж И Т Е П А Т Ы П А

1. **Ciaranello RD.** The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 101-128.
2. **Warren RP, Singh VK.** Elevated serotonin levels in autism: association with the major histocompatibility complex. *Neuropsychobiology* 1996;34:72-75.
3. **Singh VK.** Autoimmunity and neurologic disorders. *Latitudes* 1999; 4: 5-11.
4. **Singh VK.** Autism, autoimmunity and immunotherapy: a commentary by Vijendra K. *Feature article.* Internet.
5. **Hollander E, Delbiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, De Caria CM, Kwon J, Cunningham-Rundles C, Chapman F, Zabriskie JB.** B Lymphocyte Antigen D8/17 and Repetitive Behaviors in Autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 317-320
6. **Money J, Bobrow NA, Clarke FC.** Autism and autoimmune disease: a family study. *Autism Child Schizophr* 1971; 1: 146-160
7. **Van Gent T, Heijnen CJ, Treffers PDA.** Autism and the immune sistem. *J child Psychol Psychiat* 1997;
8. **Stubbs EG.** Autistic children exhibit undetectable hemagglutination-inhibition antibody titers despite previous rubella vaccination. *J Autism Child Schizophr* 1976; 6(3):269-274.
9. **Stubbs EG, Crawford ML.** Depressed lymphocyte responsiveness in autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1977; 7(1): 49-55.

10. **Warren RP, Margaretten NC, Pace NC, Foster A.** Immune abnormalities in patients with autism. *J Autism Dev Disord* 1986; 16 (2):189-197.
11. **Warren RP, Yonk LJ, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, White E, Singh VK.** Deficiency of suppressor-inducer (CD4+ CD45RA+) T cells in autism. *Immunol Inves* 1990; 19 (3): 245-251.
12. **Warren RP, Foster A, Margaretten NC.** Reduced natural killer cell activity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 333-335.
13. **Gillberg C, Coleman M.** The biology of the autistic syndromes, ed. 2. *Oxford, MacKeith Press, London, Blackwell Scientific*, 1992; 96-114.
14. **Plyoplys AV, Greaves A, Yoshida W.** Anti-CNS antibodies in childhood neurologic diseases. *Neuropsychiatrics* 1989; 20: 93-102.
15. **Ferrari P, Marescot MR, Moulias R, Bursztejn C, Deville-Chabrolle A, Thiollet M, Lesourd B, Braconnier A, Dreux C, Larifian E.** Immune status in infantile autism: correlation between the immune status, autistic symptoms and levels of serotonin. *Encephale* 1988; 14: 339-344.
16. **Singh VK, Fudenberg HH, Emerson D, Coleman M.** Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children. *Ann NY Acad Sci* 1988; 540: 602-604.
17. **Warren RP, Cole P, Odell DJ, Pingree CB, Warren LW, White E, Yonk J, Singh VK.** Detection of maternal antibodies in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 (6): 873-877
18. **Warren RP, Singh VK.** Elevated serotonin levels in autism with the major histocompatibility complex. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 72-75.
19. **Yuwiler A, Shih JC, Chen CH, Ritvo ER, Hanna G, Ellison GW, and King BH.** Hyperserotoninemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders. *J Autism and Dev Disord* 1992; 22 (1): 33-44.
20. **Todd RD, Ciaranello RD.** Demonstration of inter- and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child. *Proceeding of the National Academy of Science, U.S.*, 1985; 82: 612-616.
21. **Cook EH, Leventhal BL, Heller W, Mets J, Wainwright M, Freedman DX.** Autistic children and their first-degree relatives: relationship between serotonin and norepinephrine levels and intelligence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2: 268-274.
22. **Stubbs EG, Ritvo ER, and Mason-Brothers A.** Autism and shared paternal HLA antigens. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 182-185.
23. **Singh VK.** Immunotherapy for brain diseases and mental illnesses. *Progress in drug research* 1997; 43: 129-146.