

## Genetik des Autismus

Martin Holtmann, Sven Bölte, Fritz Poustka

Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie des Kindes-  
und Jugendalters  
Klinikum der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität Frankfurt

### Zusammenfassung

Autismus-Spektrum Störungen gelten unter allen kinderpsychiatrischen Erkrankungen als die Störungen mit dem stärksten genetischen Einfluss. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die umfangreichen verhaltensgenetischen Adoptions-, Zwillings- und Familienstudien zu Autismus. Darüber hinaus werden zytogenetische Befunde und die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen dargelegt. Die verfügbaren Befunde sprechen für eine Heritabilität des Autismus von über 90%, wobei ein komplexes Vererbungsmodell des Autismus mit multiplen interagierenden Genen postuliert wird, von denen jedes einzelne nur unterschwelligen Krankheitswert besitzt. In 10-15 % der Fälle geht Autismus mit monogenen Störungsbildern einher, deren genetische Ursachen bekannt sind.

### Schlüsselwörter

Autismus, komplexe Vererbung, Verhaltensgenetik, Molekulargenetik, monogene Erkrankungen

### Summary

#### **The genetics of autism**

Autism spectrum disorders are considered to have the highest heritability among child psychiatric disorders. This paper presents a review on behavioural genetic findings from adoption, twin and family studies and reports findings of cytogenetic and molecular genetic studies. Current evidence supports a heritability of autism of more than 90 %; a complex mode of inheritance is postulated with an interaction of multiple dysfunctional genes, of which single genes are only of subliminal influence. In 10 to 15 % of cases, autism can be attributed to monogenetic disorders with known genetic abnormalities.

### Keywords

autism, complex inheritance, behavioural genetics, molecular genetics, monogenetic disorders

Der frühkindliche Autismus wird in der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-10) der Gruppe der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zugerechnet, als deren Prototyp er gilt. Diese Kategorie von Syndromen des Kindesalters umfasst darüber hinaus u.a. den atypischen Autismus, das Rett-Syndrom, die desintegrative Störung des Kindesalters, die überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien sowie den Asperger-Autismus. Tiefgreifende Entwicklungsstörungen sind gekennzeichnet durch qualitative Abweichungen in den wechselseitigen sozialen Interaktionen und Kommunikationsmustern und durch ein eingeschränktes, stereotypes, sich wiederholendes Repertoire von Interessen und Aktivitäten. Diese qualitativen Auffälligkeiten sind in allen Situationen ein grundlegendes Funktionsmerkmal des betroffenen Kindes. Für die Diagnose (frühkindlicher) Autismus muss zudem eine abnormale Entwicklung vor Ende des 3. Lebensjahres vorliegen.

Neuere epidemiologische Untersuchungen kommen zu deutlich höheren Schätzungen der Prävalenzzahlen des (frühkindlichen) Autismus als noch Studien der 1970er und 80er Jahre. Höchstwahrscheinlich liegt kein tatsächlicher Anstieg des Autismus vor, sondern eine bessere Diagnostik und größere Sensibilität gegenüber der Störung sowie sorgfältigere Untersuchungsdesigns. Die Prävalenz der Erkrankung wird in neueren Studien auf etwa 0,2% und die Häufigkeit des sog. autistischen

Tab 1 Konkordanzraten für Autismus in Zwillingsuntersuchungen

Studie	monozygote Zwillinge Konkordanz % (Anzahl Paare)	dizygote Zwillinge Konkordanz % (Anzahl Paare)
Folstein & Rutter 1977	82 (11)	0 (10)
Ritvo et al. 1985	96 (23)	24 (17)
Steffenburg et al. 1989	91 (11)	0 (10)
Bailey et al. 1995	60 (25)	0 (20)
Le Couteur et al. 1996	60 (28)	0 (20)

Tab 2 Syndromaler Autismus im Rahmen von monogenen Erkrankungen

Störungsbild	Genetische Ursache
Fragiles-X-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom)	instabile Trinukleotidsequenz in der Promotor-Region des FMR1-Gens
Rett-Syndrom	Mutation im Gen für das Methyl-CpG- Bindungs-Protein 2 (MeCP2) auf dem langen Arm des X-Chromosoms
Tuberöse Sklerose (Morbus Bourneville-Pringle)	Mutation der TSC Gene auf den Chromosomen 9 und 16
Smith-Lemli-Opitz Syndrom	Mutation im Gen der 7-Dehydrocholesterol- Reduktase (DHCR7)
Cohen-Syndrom	Mutationen im COH1-Gen in der Chromosomenregion 8q22-q23
San Filippo Syndrom (Mucopolysaccharidose Typ III)	Typ A: Defizienz der Heparan-Sulfamidase (Mutation im SGSH-Gen); Typ B: Defizienz der N-Acetyl-Alpha-D- Glucosaminidase (NAGLU-Gen)
Smith-Magenis-Syndrom	Mikrodeletion auf 17p11.2

Spektrums, das alle tiefgreifenden Entwicklungsstörungen umfasst, auf insgesamt ca. 0,6% geschätzt. Autismus weist eine enge Komorbidität mit vielen weiteren psychischen Störungen und körperlichen Erkrankungen auf, insbesondere mit geistiger Behinderung in mindestens 30% und mit Epilepsie in circa 20% der Fälle. Jungen sind etwa 3- bis 4-mal so häufig betroffen wie Mädchen.

In 10-15 % der Fälle mit ausgeprägter Autismus-Symptomatik liegt die Ursache in einem monogenetischen Defekt bekannter Ätiologie. Diese Fälle werden als *syndromaler Autismus* bezeichnet. Zudem existiert eine kleine Zahl von seltenen, angeborenen Stoffwechselerkrankungen, bei denen das Auftreten von Autismus, atypischem Autismus oder autistischen Verhaltensweisen beschrieben wird. Nur bei zwei dieser Erkrankungen, dem Smith-Lemli-Opitz-Syndrom und der Phenylketonurie, ist die Assoziation mit Autismus unzweifelhaft belegt. Studien mit gleicher Wertigkeit existieren darüber hinaus noch für den sogenannten Purinautismus; allerdings sind die spezifischen Stoffwechseldefekte bei betroffenen Patienten nicht exakt definiert. Beim syndromalen Autismus ist wahr-

scheinlich, dass die autistische Symptomatik durch die schwere Begleiterkrankung (mit-)verursacht wird. Dafür spricht, dass z.B. bei Phenylketonurie das Auftreten von Autismus verhindert werden kann, wenn postnatal innerhalb von sechs Wochen eine phenylalaninarme Diät eingeleitet wird. Demgegenüber ist die genaue Ätiologie der ca. 90% mit idiopathischem Autismus noch unklar.

#### Verhaltensgenetische Befunde

Schon in den historischen Arbeiten zum Autismus von Kanner (1943) und Asperger (1944) wurde die Auffassung vertreten, es handele sich bei den von ihnen beschriebenen Erkrankungen wahrscheinlich um angeborene Syndrome. Mittlerweile gilt als gesichert, dass der Autismus von allen kinderpsychiatrischen Erkrankungen die Störung mit dem stärksten genetischen Einfluss ist. Für die Erblichkeit des idiopathischen Autismus sprechen in erster Linie Erkenntnisse aus umfangreichen verhaltensgenetischen Untersuchungen. Adoptions-, Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass das Risiko von Geschwistern autistischer Patienten, ebenfalls an Autismus zu erkranken, mit 5% etwa 50-fach höher ist als das Risiko in der Allgemeinbevölkerung. Berücksichtigt

man, dass einige Eltern sich nach der Geburt eines autistischen Kindes nicht für ein weiteres Kind entscheiden (sog. „stoppage rule“), liegt das Risiko möglicherweise noch höher. Ferner ist die phänotypische Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, d.h. die Übereinstimmung im Blick auf Krankheitssymptome, um ein vielfaches höher als bei zweieiigen Zwillingen (vgl. Tabelle 1). Bei Folstein und Rutter (1977) lag die Konkordanz von elf eineiigen Zwillingen bei 36% und stieg, wenn die diagnostischen Kriterien weiter gefasst und autistische Züge als Vergleichskriterium gewählt wurden, auf 82% (gegenüber 10% bei dizygoten Zwillingen). Diese Ergebnisse wurde durch eine Folgestudie von Le Couteur et al. (1996) weitestgehend bestätigt. In einer skandinavischen Studie von Steffenburg et al. (1989) lag die Konkordanz der eineiigen Zwillingen bei 91% und bei den zweieiigen Zwillingen bei 0%.

Ebenfalls für genetische Grundlagen des Autismus spricht, dass überzufällig viele Verwandte ersten Grades einen „breiteren Phänotyp“ des Autismus aufweisen, d.h. milde, subklinische Ausprägungen sozialer und kommunikativer Probleme. Es wird daher angenommen, dass eine Disposition für die Störung vorliegt, die im ungünstigsten und seltenen Fall zur einer schweren autistischen Störung führt, aber häufiger zu einer subklinischen, unterschweligen Symptomatik, die nicht die diagnostischen Kriterien für das Vollbild erfüllt. Zudem treten Verhaltensschwierigkeiten in Familien mit mehreren autistischen

Kindern öfter auf als bei Familien mit nur einem betroffenen Kind. Alle diese Daten weisen darauf hin, daß es sich beim Autismus um ein komplexes genetisches Geschehen mit hoher Erbllichkeit handelt. Demnach spielen Umweltfaktoren eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung der Störung. Zusammengefasst legen die verhaltensgenetischen Daten eine Heritabilität des Autismus von über 90% nahe, d.h. 90% der Symptomvarianz ist genetisch bedingt.

Der Modus der genetischen Transmission beim Autismus ist noch unbekannt. Deutlich ist, dass man bei Betrachtung mehrerer Generationen zwar betroffene Geschwister findet, nicht aber betroffene Eltern mit betroffenen Kindern. Zweitgradige Verwandte haben zudem kein über dem allgemeinen normativen Erwartungswert liegendes Risiko für die Störung. Die Ergebnisse sind immer dadurch verzerrt, dass sich Menschen mit Autismus in der Regel nicht fortpflanzen. Trotzdem bleibt die Zahl der Betroffenen zumindest konstant, was darauf hinweisen kann, dass eine Disposition für Autismus verbreitet ist, wobei ein geringes Risiko besteht, die Erkrankung tatsächlich zu entwickeln.

#### Syndromaler Autismus

Autismus geht in 10-15 % der Fälle mit monogenen Störungsbildern einher, bei denen nur ein einziges Gen verändert ist und deren genetische Ursachen schon bekannt sind (Tabelle 2). Zu nennen sind insbesondere das Fragile-X-Syndrom (instabile Trinukleotidsequenz in der Promotor-Region des *FMR1*-Gens), das Rett-Syndrom (Mutation im Gen für das Methyl-CpG-Bindungs-Protein 2, *MeCP2*, auf dem langen Arm des X-Chromosoms), die tuberöse Sklerose (TSC Gene auf den Chromosomen 9 und 16), das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (Mutation im Gen der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase, *DHCR7*-Gen) und das Cohen-Syndrom (Mutationen im *COH1*-Gen in der Chromosomenregion 8q22-q23).

Die Mehrzahl der Störungen mit autistischem Phänotyp folgt allerdings nicht den Gesetzen der Mendelschen Vererbung. Die Heterogenität der Er-

scheinungsformen sowie die multiplen koexistierenden Beeinträchtigungen legen ein komplexes Vererbungsmodell des Autismus nahe, mit einer Gruppe interagierender Gene, von denen jedes einzelne nur unterschwelligen Krankheitswert besitzt. Bei über 90%iger Erbllichkeit wird von mindestens 3-4 interagierenden Anfälligkeitsgenen ausgegangen, wobei aber auch bis zu 100 Gene (Pritchard, 2001) diskutiert werden. Diese einzelnen Gene stehen untereinander in einem Netzwerk komplizierter Wechselwirkungen mit gegenseitiger Steuerung und Regulation.

#### Zytogenetische Befunde

Es existieren verschiedene Möglichkeiten, Gene zu identifizieren, die an einer komplexen genetischen Störung wie dem Autismus beteiligt sind. Eine Option stellt die Suche nach *Chromosomenaberrationen* bei Menschen dar, welche die Störung aufweisen. Findet man in der Gruppe der Betroffenen gehäuft Duplikationen, Translokationen und Deletionen auf dem Genom, nimmt man an, dass diese mit der Störung zusammenhängen. Um davon auszugehen, müssen solche Aberrationen Sensitivität und Spezifität für die Störung haben, d.h. sie sollten häufig bei vorliegender Störung und nur bei dieser Störung zu beobachten sein. Über 5% der Menschen mit Autismus weisen identifizierbare Chromosomenaberrationen auf (Cohen et al., 2005). Allerdings sind diese chromosomalen Auffälligkeiten nicht einheitlich. Die häufigsten Unregelmäßigkeiten betreffen das Chromosom 15 (Lokus 15q11-q13) und führen zu einem autistischen Phänotyp mit geistiger Behinderung.

Ähnliche Chromosomenaberrationen (Deletion oder uniparentale Disomie) sind interessanterweise für das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom von besonderer Bedeutung, zwei klinisch sehr unterschiedlichen Störungsbildern, die beide mit geistiger Behinderung einhergehen. Weitere Chromosomenaberrationen, die mit einem autistischen Phänotyp einhergehen, betreffen Regionen auf 7q, eine Mikrodeletion auf 17p11.2 (Smith-Magenis-Syndrom), das 22q13 Deletions-Syndrom, die Anzahl der X-

und Y-Chromosomen und das Down-Syndrom.

#### Molekulargenetische Befunde

Die Fragestellung bei sog. *Assoziationsstudien* ist, ob bestimmte Gene oder DNS-Marker in Populationen von Betroffenen überzufällig häufig an bestimmten Stellen auf dem Genom vorkommen. Komplementär hierzu können durch *Kopplungsstudien* („Linkage“-Analysen) genomische Bereiche identifiziert werden, in denen sich möglicherweise Krankheitsgene befinden; es ist allerdings schwierig, geeignete Probanden für diese Studien zu rekrutieren. Bei Kopplungsstudien, welche die „affected sib-pair“-Strategie anwenden, wird geprüft, ob bei betroffenen Geschwistern ein Allel an einem bestimmten Gen-Ort (Locus) auf einem Chromosom überzufällig häufig gemeinsam auftritt, welches die Beteiligung des Ortes an der Störung nahelegt. Eine steigende Zahl von Genen und DNS-Markern, die mit Autismus in Verbindung stehen können, wurde mittels Linkage- und Assoziationsstudien identifiziert und an zum Teil großen Patientenkollektiven geprüft. Einige *Kandidatenloci* wurden mit Priorität untersucht. Die Ergebnisse deuten besonders auf die chromosomalen Regionen 2q und 7q hin (Wassink et al., 2004). Aber auch die chromosomalen Bereiche 1p, 3q, 6q, 13q, 15q, 16p und 17q zeigten positive Kopplungswerte (maximum multipoint lod score) von 1,5 bis 3,7 (Tabelle 3). Diese Effekte sind allerdings begrenzt und nicht durchgängig repliziert. Insbesondere gibt es keinen genetischen Haupteffekt, d.h. nicht ein Gen allein erklärt das Auftreten der Erkrankung ausreichend. Assoziationsstudien konnten zum Teil die positiven Kopplungsergebnisse in den genannten Genomregionen bestätigen (IMGSAC, 2001). Gezielte Kandidatengenanalysen in diesen Bereichen zeigten bisher aber nur die Identifizierung einer geringen Anzahl von Variationen auf genomischer Ebene auf. Diese können aufgrund ihrer Seltenheit innerhalb der untersuchten Patientenkollektive aber nicht für die positiven Kopplungsergebnisse der globalen Genotypisierungsstudien verantwortlich sein; alternativ kann angenom-

**Tab 3 In Genom-Screens identifizierte potentielle Suszeptibilitäts-Gene für Autismus (nach Muhle et al., 2004)**

Chromosom	Genort (cM)	Höchster LOD Score	Kandidatengene
1p	149	2.63	?
2q32	200	3.74	DLX1/DLX2 (HOX), Sekretin Rezeptor (SCRT), Cd28/ctla4
3p25-p26	190	2.88	Oxytozin Rezeptor
5q	45	2.55	?
6q21	120	2.23	Glutamat Rezeptor (GRIK2/GLUR6)
7q22	111	3.2	Reelin (RELN), Neuropentraxin 2 (NPTX2), HOXA1
7q31-q33	144	2.53	FOXP2, IMMPL2, RAY1/ST7, WNT2, PEG/MEST
13q	55	3.0	?
15q11-q13	43	1.1	GABAA Rezeptor (GABRB3), Ubiquitin-Proteinligase (UBE3A)
16p13	23.1	2.93	N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor, Tuberöse Sklerose (TSC2)
17	45	2.34	?
19p	52	2.46	?
X	82	2.67	?

cM: Centimorgan;

DLX: distal-less homeobox-containing gene;

FOXP2: Forkhead Box P2;

Hox: Homeobox-Gen

men werden, dass es sich nur um Gene mit äußerst geringem genetischen Einfluss auf die Ätiologie des Autismus handelt.

Befunde neuroanatomischer und bildgebender Verfahren lassen vermuten, dass diese Gene an der frühen Entwicklung des Gehirns beteiligt sind, und somit auch Gehirnstrukturen beeinflussen. Weiterhin wird anhand von einzelnen biochemischen Studien abgeleitet, dass Transduktionswege von Neurotransmittern und zu diesen Systemen gehörende Gene oder Rezeptoren involviert sein können. Assoziationsstudien an Genen aus an verhaltenspsychologischen Prozessen beteiligten Stoffwechselwegen (z.B. Serotonin oder Dopamin) und solchen, die für die Ausbildung von Gehirnstrukturen verantwortlich sind, erbrachten bisher keine eindeutigen Hinweise auf Beteiligung am Krankheitsbild des Autismus.

Eine interessante Befundlage ergibt sich bezüglich der Überlappung von Autismus mit der ADHS. Trotz klarer klinischer Unterschiede finden sich einige phänotypische Überlappungen auf kognitiver, neurobiologischer und Verhaltensebene. Übereinstimmend mit dieser Beobachtung ergaben sich auch in Genom-Scans für ADHS und Autismus Überschneidungen in drei chromosomalen Regionen (5p13, 16p13, and 17p11) (Ogdie et al., 2003).

### Die Geschlechtsverteilung beim Autismus – Folge von Imprinting?

Die genetische Grundlage für das vermehrte Auftreten von Autismus unter Jungen ist noch unklar. Die ungleiche Geschlechtsverteilung des Autismus könnte damit zusammenhängen, dass es für die männlichen Nachkommen ein zusätzliches Risiko darstellt, dass das X-Chromosom von der Mutter erhalten wird. Skuse et al. (1997) spekulierten, dass die ungleiche Geschlechtsverteilung Ergebnis von genomischer Prägung (genomic imprinting) sei. Diese elternspezifische Prägung von bestimmten Genen findet in der väterlichen und mütterlichen Keimbahn statt: während der Reifung der Ei- und Samenzellen erhalten die Chromosomen beider Eltern verschiedene Kodierungen in Form von DNS-Methylierungen, die die Lesbarkeit der Gensequenz reversibel verändert. Dieses Phänomen reversibler Modifikationen der Erbsubstanz (im Unterschied zu irreversiblen Mutationen) wird als *Epigenetik* bezeichnet. Im Verlauf der frühen Embryonalentwicklung kommt es zu einer komplexen epigenetischen Reprogrammierung: nach Entfernung der keimbahnspezifischen epigenetischen Modifikationen werden dann entwicklungspezifische somatische Methylierungsmuster gesetzt. Durch die *Methylierungsmuster* werden Gene oder ganze Genomabschnitte lesbar bzw. unlesbar gemacht. Dies bewirkt in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft der Gene deren unterschiedliche Aktivität, d. h. einige Gene sind nur auf den von der Mutter geerbten Chromosomen aktiv, andere Gene nur auf den

vom Vater geerbten Chromosomen. Demnach besäßen im Fall des Autismus Mädchen ein vermindertes Risiko, an der Störung zu erkranken, da sie das X-Chromosom vom Vater erhalten, welches ein protektives Gen beinhaltet, das die Vulnerabilität für Autismus senke. Untersuchungen zur Rolle des X-Chromosoms bei der Entwicklung autistischer Störungen erbrachten allerdings bislang keine konsistenten wegweisenden Ergebnisse.

Hingegen weisen erste Befunde zur Geschlechtsspezifität genetischer Effekte darauf hin, dass für Loci auf den Chromosomen 7, 15 und 16 das Geschlecht des betroffenen Kindes ebenso von Bedeutung ist wie der „parent-of-origin“-Effekt, d.h. ob die Gene vom Vater oder von der Mutter geerbt wurden (Lamb et al. 2005). Inwieweit diese geschlechtsspezifischen Befunde dazu beitragen können, das ungleiche Geschlechterverhältnis beim Autismus (mit wesentlich mehr betroffenen Jungen) zu erklären, ist vorerst offen.

### Ausblick

Aktuell werden in der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit autistischen Störungen u.a. mögliche Endophänotypen, d.h. neurobiologische Krankheitskorrelate des Autismus, sowie die Definition des breiteren Phänotyps des Autismus diskutiert. In diesem Kontext besteht auch Klärungsbedarf in Bezug auf die kategoriale und dimensionale Klassifikation des Autismus. Die Identifikation verlässlicher neurobiologischer und molekulargenetischer Marker für die

autistischen Störungsbilder ist bisher noch nicht absehbar. Allerdings haben sich die Voraussetzungen hierfür durch vermehrte nationale und internationale Zusammenarbeit, Vernetzung, Zusammenführung von Patientendaten und Vereinheitlichung von Untersuchungsprotokollen deutlich verbessert.

#### Literatur

Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25:63-77.

Cohen D, Pichard N, Tordjman S, Baumann C, Burglen L, Excoffier E, Lazar G, Mazet P, Pinquier C, Verloes A, Heron D (2005) Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *J Autism Dev Disord* 35:103-116.

Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18:297-321.

International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) (2001) Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 10:973-982.

Lamb JA, Barnby G, Bonora E, Sykes N, Bacchelli E, Blasi F, Maestrini E, Broxholme J, Tzenova J, Weeks D, Bailey AJ, Monaco AP; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) (2005) Analysis of IMGSAC autism susceptibility loci: evidence for sex limited and parent of origin specific effects. *J Med Genet* 42:132-137.

Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I, Rutter M (1996) A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 37:785-801.

Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I (2004) The genetics of autism. *Pediatrics* 113:e472-86.

Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Nelson SF, Monaco AP, Smalley SL (2003) A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 72:1268-1279.

Pritchard JK (2001) Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *American Journal of Human Genetics* 69, 124-137,.

Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM (1985) Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 142:74-7.

Skuse DH, James RS, Bishop DV, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, Bacarese-Hamilton M, Creswell C, McGurk R, Jacobs PA (1997) Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387:705-708.

Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson

L, Gillberg IC, Jakobsson G, Bohman M (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30:405-416.

Wassink TH, Brzustowicz LM, Bartlett CW, Szatmari P (2004) The search for autism disease genes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10:272-83.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Holtmann  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters  
Klinikum der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität  
Deutschordenstr. 50  
D-60528 Frankfurt  
Tel. 0049-(0)69-6301-5437  
Fax 0049-(0)69-6301-5843  
holtmann@em.uni-frankfurt.de