

NUEVOS HALLAZGOS INVESTIGATIVOS PARA COMPRENDER LA ANSIEDAD EN EL AUTISMO

Dra. Isabel Paula - Universidad de Barcelona

Existe una preocupación creciente por evaluar y tratar la coocurrencia de condiciones psiquiátricas en personas con trastornos del espectro autista (TEA), siendo la ansiedad una de las más comunes. En los últimos años, los profesionales han tomado conciencia del número significativo de personas con diagnóstico de TEA que tiene que batallar diariamente con una variedad de síntomas ansiosos, de mayor o menor intensidad. Un indicador del interés científico que el fenómeno de la ansiedad está teniendo en el ámbito del autismo radica en la cantidad de estudios que valoran su prevalencia. Hemos pasado de solamente tres estudios sobre la prevalencia de la ansiedad en el autismo en los años 90s a 23 estudios publicados en la primera década del 2000. Los meta-análisis más amplios realizados sobre la coocurrencia de la ansiedad con significatividad clínica en personas con autismo concluyen que existe ansiedad entre el 11% y el 84% (1-3) . Una horquilla tan amplia deja claro lo mucho que todavía queda por investigar y clarificar en este asunto. A continuación se plantean dos hipótesis explicativas de dicha coocurrencia, que se retroalimentan entre sí y que se basan, fundamentalmente, en las evidencias científicas con las que contamos desde el ámbito de la psicología y de la neurobiología.

La primera es la *hipótesis del ‘error social’* (4,5) . Ésta considera que el desajuste en el comportamiento social de las personas con autismo –fruto de alteraciones en los procesos de cognición social– contribuye a exacerbar la ansiedad. El cerebro neurotípico analiza, modula, integra, organiza y elabora juicios sociales en relación con la información entrante, de manera que la persona contextualiza lo que sucede a través de un proceso de inferencia social: extrae el significado de una situación social generando expectativas sobre el comportamiento de los

demás y prediciendo lo que harán; prevé qué sucederá; intuye/sabe lo que los otros piensan, sienten, esperan y desean; valora la situación; elabora un juicio social; y toma una decisión. No todas las situaciones sociales son exactamente iguales, y no siempre las reglas y normas son claramente explícitas. Algunas son, verdaderamente, muy sutiles. Las personas dentro del espectro autista topan con una serie de disfunciones cognitivas en el proceso de integrar la información, analizarla y darle un sentido que obstaculiza el proceso de elaborar un juicio y tomar una decisión para la ejecución de un funcionamiento social efectivo. Esas disfunciones cognitivas se resumen básicamente en (4,5) :*alteraciones de la pragmática del lenguaje*, inferir la información que no es explícita, que no está escrita, que es sutil, los factores extralingüísticos que condicionan el lenguaje y que nos habilitan para reconocer las claves y normas sociales que regulan la interacción social); *alteraciones en el reconocimiento de emociones propias y ajenas (disleximitia)*, identificar necesidades señaladas por la emoción, para diferenciar una emoción de otra, no sólo respecto a los propios sentimientos, sino también respecto a las emociones de los demás en sus voces, expresiones faciales, gestos; *déficit en las habilidades mentalistas*, atribuir estados mentales y emocionales en los demás, anticipar comportamientos, intenciones, intuir o saber aquello que los motiva, pasando por alto información social clave para afrontar esa situación); *disfunción ejecutiva*, planificar, elegir, diseñar, crear y mantener la información que es útil para el desarrollo de una tarea, flexibilidad cognitiva o habilidad para transicionar a un pensamiento o acción diferente en función de los cambios que se dan en cada situación, entre otros.

El cerebro neurotípico ejecuta una respuesta o la inhibe en función de la valoración y juicio que realiza sobre la información entrante. La persona actúa en función de la decisión que ha tomado, y dice, hace, siente o piensa algo. En esta fase, los errores en el procesamiento de la información social se traducen en (4,5): malentendidos producto de una interpretación literal del lenguaje; dificultad para comprender metáforas, bromas e ironías; pobres habilidades

conversacionales, no respetar los turnos de palabras, no detectar el interés del otro en relación con lo que se cuenta, si el otro tiene prisa o no, si es adecuado acaparar la conversación y no dejar hablar a la otra persona, si la otra persona es la adecuada a quien dirigir el discurso que está haciendo; no contextualizar lo que se está explicando; no adaptar el contenido de lo que se dice y lo que se hace en función de la especificidad situacional; hablar demasiado o no hacerlo cuando corresponde; decir cosas inapropiadas en el momento equivocado; no entender lo que la gente quiere de ellos, qué han de hacer o decir; no ajustar su comportamiento a la intensidad de la emoción; dificultades para desarrollar trazar un plan propio, conocer o intuir los planes que tienen los otros en su mente, pudiéndose formar una representación mental de ello y considerar las consecuencias de ambos planes, los propios y los ajenos. El desajuste en el comportamiento social fruto de alteraciones en el funcionamiento de la cognición social es lo que denominamos ‘error social’ (4,5) .

En el momento en que la expresión de los síntomas del autismo entra en conflicto con las expectativas y las demandas sociales —o cuando pueden provocar el rechazo de los demás—, la persona se siente confundida y agobiada en contextos sociales, evitan las situaciones problemáticas, se exacerban las dificultades interpersonales, aumentando el sentimiento de aislamiento y soledad. Las experiencias sociales negativas y los fracasos reiterados en sus relaciones interpersonales pueden contribuir a la aparición de ansiedad (6,7) .

En el autismo, altos niveles de ansiedad se traducen en señales que, si no son prevenidas o tratadas convenientemente, desencadenan malestar emocional y, en el peor de los casos, crisis nerviosas. Si prestamos atención nos daremos cuenta de que ***la ansiedad actúa como lupa de comportamientos prototípicamente autistas***. Éstos se intensifican, se agravan, se agudizan, aumentan, se acrecientan. Algunos de los comportamientos prototípicamente autistas que, al interactuar con la ansiedad, se intensifican son los siguientes: mayor insistencia en rutinas y rituales; incremento de la preferencia por las normas y reglas; aumento de comportamientos

repetitivos y estereotipados (balanceo, aleteo de manos, ecolalias, cantar o tararear una canción repetidamente,...); intensificación de los intereses especiales y perseverancia en cuanto a hablar sobre un tema específico; agravamiento de la dificultad para integrar la información verbal, para comprender o responder preguntas; acentuación de los comportamientos socialmente inapropiados como hablar en voz alta, invadir el espacio personal de la otra persona mirando al otro fijamente a los ojos; pensamientos, frases y acciones fragmentadas o incoherentes; u obcecación con un determinado problema, añadiendo escenarios de “¿Y si?” a todas las soluciones posibles, entre otros comportamientos. Es lo que denomino el *efecto lupa de la ansiedad* en los síntomas del autismo (5).

La segunda hipótesis explicativa de la coocurrencia entre la ansiedad y el autismo es la ***hipótesis de la carga alostática***. La ansiedad puede llegar a convertirse en la respuesta a un estrés crónico, al desgaste o agotamiento que produce la hiperactivación de ciertas estructuras cerebrales. Los relatos de las vivencias de las personas con autismo suelen convertirse en un goteo continuado e insidioso de ejemplos en los que la frustración, el desconcierto, la confusión, son los protagonistas. Llevan años luchando persistentemente contra un enemigo que los amenaza constantemente pero que desconocen, que no controlan, que no comprenden, y eso los hace sentirse exhaustos, cansados, y enfadados. Y todo ello tiene una traducción en nuestro sistema nervioso por lo que la explicación de por qué las personas con autismo son más vulnerables a padecer ansiedad también tiene que ver con las estructuras cerebrales que modulan el miedo, la ansiedad, el estrés. Este neurocircuito lo componen, básicamente y entre otras estructuras, la amígdala, el córtex prefrontal medial y el hipocampo. Dicho sustrato neuroanatómico se configura como un neurocircuito, no como estructuras separadas ya que cuanto mejor se acoplan las diferentes estructuras, mejor predicción podemos hacer del comportamiento en relación con la ansiedad (8).

La respuesta continua de estrés desregulada es la que provoca la carga alostática, es decir, el desgaste o agotamiento que se produce por una hiperactividad del sistema de alostasis. La *alostasis* es un mecanismo de protección que moviliza al sistema nervioso central, al sistema endócrino y al sistema inmune preparándolo para afrontar el estrés de una determinada situación. *El concepto de carga alostática* aparece cuando los procesos normales de alostasis se agotan o no se pueden desconectar o interrumpir y, por lo tanto, los sistemas fisiológicos no se pueden adaptar. Cuando la alostasis es ineficaz, inadecuada o el agente que la provoca se prolonga por mucho tiempo, la persona tiene problemas para lograr una buena adaptación produciéndose la carga alostática (9). Estudios de neuroimagen con humanos apuntan a que el circuito implicado en el aprendizaje, el mantenimiento y la extinción del miedo condicionado está sistemáticamente desregulado en personas con rasgos ansiosos o con trastornos de ansiedad clínicamente delimitados (8,10-12) . Las teorías neurobiológicas de la ansiedad han subrayado el rol clave de la amígdala en la generación y en la experiencia del miedo que conduce a la ansiedad (13). Filogenéticamente, *la amígdala* una de las estructuras cerebrales más arcaicas diseñada para detectar las amenazas del entorno y modelar la respuesta subsecuente de huida o lucha para asegurar la supervivencia. La amígdala, en conexión con otras regiones cerebrales sostiene diferentes funciones entre ellas, la más poderosa, el reconocimiento instantáneo y la evaluación de los estímulos emocionalmente relevantes, la generación posterior de los estados afectivos y la regulación autonómica de la respuesta (14). Una actividad elevada de la amígdala, investigada a través de estudios de neuroimagen funcional, se traduce en ansiedad elevada (15), así como en una elevada expresión de afecto negativo durante la adquisición del miedo (16,17) .

Por su parte, el *hipocampo*, independientemente de su papel en la memoria, juega un rol importante en la modulación del contexto del miedo de manera que éste se adquiere en determinados contextos y guía la expresión del miedo en función de éstos (18). Lo hace a

través de conexiones inhibitorias con la amígdala y otras estructuras implicadas en la percepción de la emoción, permitiendo la producción de un comportamiento afectivo contextualmente apropiado (14). Además de su papel en el procesamiento emocional y en la memoria (19) el hipocampo también interactúa recíprocamente con la amígdala para codificar los recuerdos emocionales (20). La atrofia del hipocampo en pacientes clínicamente ansiosos sugiere que la modulación contextual del miedo también puede estar alterada en la ansiedad de manera que la persona generaliza el miedo a estímulos similares (21).

Para completar el neurocircuito, el *córtex per-frontal medial* (CPFmedial) regula y controla el *output* de la amígdala y la conducta que se sucede convirtiéndose en una zona de asociación para los procesos de aprendizaje del miedo condicionado, la extinción del miedo, la regulación emocional y la interpretación de expresiones faciales ambiguas, entre otros. Personas con temperamento ansioso manifiestan un acoplamiento débil de la amígdala y el CPFm durante tareas de apareamiento de caras con gesto de enfado y de miedo (22). También la integridad estructural de las vías amígdala-CPFm correlaciona negativamente con los rasgos ansiosos de manera que la alteración de la función inhibitoria contribuye a una alta reactividad y a la desregulación emocional en la ansiedad (23,24). El CPFm cuenta, además, con proyecciones al tronco cerebral y al hipotálamo - que modulan la expresión del miedo -, y con proyecciones al estriado ventral - que media en la manifestación de estrategias de enfrentamiento al miedo.

¿Qué sucede en las personas con autismo? Específicamente, se ha hallado un patrón de crecimiento anómalo y disfuncional de la amígdala y el hipocampo. De hecho, prácticamente la totalidad de los estudios con personas con autismo se limitan al estudio de la medición volumétrica y la hiperactivación de la amígdala y el hipocampo por lo que hemos de tener presente la laguna científica al respecto. Bauman y Kemper observaron por primera vez en 1985 signos de neuropatología en la amígdala del cerebro de personas autistas

postmortem(25). Estos resultados, además de los datos de neuroimagen funcional, condujo a proponer que la disfunción de la amígdala puede ser responsable, en parte, del deterioro del funcionamiento social en el autismo, rasgo distintivo de esta condición (26). Posteriormente, se sugirió que la amígdala tenía un mayor volumen en niños con autismo de 36-56 meses de vida (27) y a partir de aquí ya han sido múltiples los datos empíricos que confirman el aumento bilateral de la amígdala – alrededor de un 15% más grande - en niños con autismo de entre 2 y 4 años en comparación con los grupos control (28,29) . Una de las hipótesis barajadas que justifica el aumento volumétrico de la amígdala apuesta por un ***proceso de estrés crónico en el autismo***, posiblemente provocado por una hiperexcitación de esta estructura, que da lugar a su hipertrofia inicial. Son personas un riesgo significativamente mayor de sufrir estrés el cual afecta al desarrollo de la amígdala. Dado que el hipocampo tiene un importante efecto regulador sobre la actividad de la amígdala a través de una densa red de conexiones recíprocas, es plausible que el hipocampo también aumente en respuesta a la mayor actividad de la amígdala. En el caso del autismo, el agrandamiento de la amígdala y del hipocampo sería un efecto del esfuerzo de adaptación que realiza la persona con autismo traducido en una mayor actividad de estas estructuras durante la infancia y la adolescencia. Otro dato que avala esta hipótesis es el hecho de que el aumento de volumen paralelo del hipocampo y la amígdala durante la infancia y la adolescencia en el autismo perdura más que, por ejemplo, las anomalías volumétricas relacionadas durante un primer episodio depresivo en el que únicamente se ha hallado un agrandamiento de la amígdala (30).

Pero, *¿cómo debemos interpretar los datos que revelan una normalización de las medidas volumétricas en la amígdala y el hipotálamo en la adolescencia y la edad adulta, produciéndose incluso una pérdida relativa de volumen?*. En estudios con jóvenes de entre 7 y 18 años, separados en grupos de edad categóricas - niños y adolescentes -, el agrandamiento de la amígdala era específico de los niños con autismo de entre 7 y 12 años. Sin embargo, no

hallaron diferencias significativas en el volumen de la amígdala en los adolescentes de entre 12,5 a 18,5 años de edad con síndrome de Asperger y los grupos control (29). Otros estudios con adolescentes adultos hallaron un volumen menor (31-33). Si la hipertrofia temprana de la amígdala en el autismo conduce a la ansiedad anormal con la activación concomitante de los mecanismos de estrés, la disminución del tamaño de la amígdala podría ser un resultado de la *carga alostática* y de los procesos de retroalimentación degenerativos como se observa también en la depresión crónica.

Resumiendo, las personas con autismo experimentan a menudo determinados estímulos como abrumadores. Si la persona experimenta a menudo determinados estímulos como aclaparadores de manera que la amígdala entra constantemente en acción, la predisposición a activarse se arraiga, el hipocampo encuentra dificultades para contextualizar determinadas situaciones de estrés y llega un momento en que a la persona casi todo la altera y los comportamientos sobreactivos son más explicables. Si bien la amígdala puede ser ventajosa para escapar de los depredadores con rapidez, no es conveniente que se active cada vez que escuchamos un ruido, hay un olor extraño o se acerca alguien con quien no sabemos muy bien como interactuar. Para una persona con autismo, este proceso de mediación puede estar mal dirigido debido a múltiples diferencias neurobiológicas y el efecto que pueden tener en la percepción de la experiencia. El neurocircuito se atrofia y es por eso que los comportamientos sobreactivos son más explicables. Con los años, su sistema nervioso ha ido debilitándose y lo que antes era una reacción de alerta o hipervigilancia ante determinados estímulos sociales o demandas cognitivas, con los años ha pasado a convertirse en una ansiedad generalizada que los pone en estado de alerta incluso ante situaciones inocuas que no deberían generar ninguna ansiedad.

Las evidencias apuntan a que las personas con autismo suelen tener una respuesta hiperreactiva en situaciones en que se sienten fuera de su zona de confort. Se muestran

hipervigilantes, nerviosos, incapaces de relajarse, molestos, inquietos, y ello puede desencadenar una respuesta ansiosa excesiva. Prácticamente, se podría decir que la ansiedad es para muchos de ellos un estado natural, porque forma parte de su ‘maquillaje neurológico’. La constante necesidad de hipervigilancia crea un nivel de ansiedad natural como medio primario de autopreservación. La ansiedad se convierte simplemente en una reacción instintiva y no en un comportamiento aprendido. Lamentablemente, solemos considerar estas reacciones como alteraciones del comportamiento, desafiantes o desobedientes, cuando, en realidad, se trata de una conducta adaptativa instintiva de respuesta a estresores o desencadenantes de la angustia.

Para comprender por qué las personas con TEA manifiestan ansiedad en situaciones cotidianas aparentemente inocuas, es necesario comprender cómo perciben el mundo. Por lo general, las rutinas y los rituales gobiernan sus actividades de la vida diaria, por lo que les ayuda disponer de patrones de situaciones que ‘guionicen’ su vida. En una sociedad en la que precisamente todo es impredecible y está en constante cambio –a menudo sin lógica alguna tras esos cambios–, es normal que las personas con autismo se sientan confundidas, perdidas y sobrepasadas en muchas ocasiones. El mundo social es imprevisible y caótico: a veces lo que se dice no se cumple, o no es verdad, muchas preguntas no tienen respuestas claras, los planes pueden cambiar, existe el engaño, los malentendidos, la imprevisibilidad. Ingredientes complicados para personas que lo que más precisan es lógica, planificación, previsibilidad, invariancia situacional. En ocasiones, algo tan sencillo para nosotros como la transición de una actividad o situación a otra puede suponer un obstáculo para la persona con TEA.

Si a ello añadimos las alteraciones de la integración sensorial, que convierte el entorno en demasiado ruidoso, demasiado luminoso, demasiado sobreestimulante, las posibilidades de sentirse amenazadoramente estresados son muy altas, aunque esas situaciones sean objetivamente neutras para las personas neurotípicas.

DeboraLipsky (34), una mujer de 45 años con síndrome de Asperger, describió que la técnica de referencia de toda persona con autismo es el *scripting* ('necesitamos cada segundo de cada minuto de cada hora guionizado'), la necesidad primaria de sentirse seguros y poder predecir lo que va a suceder en el entorno, dada la gran ansiedad que provoca lo impredecible. Salirse del guión o no disponer de él, la falta de estructura en el día a día, los conduce a la pérdida del control y a la angustia. Sin embargo, es muy complicado tener todo absolutamente 'guionizado', por lo que puede ser necesario un espacio para ayudar a la persona a responder a los '¿qué pasa si...?', ofreciéndoles guiones alternativos a situaciones que pueden desarrollarse de maneras diferentes. La espontaneidad suele ser una mal aliada para personas con autismo. La rutina y los rituales, la mejor de las compañías.

Se podría decir que la persona con autismo vive en un mundo de absolutos, sin grises, donde las cuestiones que surgen únicamente pueden resolverse de manera dicotómica. Existe una razón para todo y todo tiene una razón. Por ello, por la imposibilidad de ofrecerles ese mundo de seguridad, el mundo social neurotípico resulta muy poco 'amigable'. Por lo general, aclarar una situación comunicativa que no han comprendido, manipular un estresor ambiental o sensorial, o clarificar una demanda o pregunta puede ser suficiente para, momentáneamente, rebajar los niveles de ansiedad. Éstas son las estrategias preventivas que permitirán minimizar futuros episodios ansiosos. Así pues, el tratamiento de las crisis ha de ser proactivo y no reactivo.

Bibliografía

1. MacNeil BM, Lopes VA, Minnes PM. Anxiety in children and adolescentswithautismspectrumdisorders. Research in AutismSpectrumDisorders 2009;3(1):1-21.

2. White SW, Oswald D, Ollendick T, Scahill L. Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clin Psychol Rev* 2009, Apr;29(3):216-29.
3. van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2011, Sep;14(3):302-17.
4. Pérez P. Coocurrencia entre ansiedad y autismo: Las hipótesis del error social y de la carga alostática. *Revista De Neurologia*, 2013, Vol. 56, Num. Supl 1, P. S45-S59 2013.
5. Pérez IP. La ansiedad en el autismo: Comprenderla y tratarla. ; 2015.
6. Groden J, Baron MG, Groden G. Assessment and coping strategies. *Stress and Coping in Autism* 2006:15-41.
7. Portway SM, Johnson B. Do you know I have asperger's syndrome? Risks of a non-obvious disability. *Health, Risk & Society* 2005;7(1):73-83.
8. Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN, Whalen PJ. The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research* 2011;223(2):403-10.
9. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine* 2011;62:431.
10. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: An integrative account. *Trends Cogn Sci* 2007, Jul;11(7):307-16.
11. Mineka S, Zinbarg R. A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: It's not what you thought it was. *Am Psychol* 2006, Jan;61(1):10-26.
12. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9(5):242-9.
13. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: Vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*

2001;6(1):13-34.

14. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003, Sep 1;54(5):504-14.

15. Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron* 2004, Dec 16;44(6):1043-55.

16. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 2007, Feb;164(2):318-27.

17. Indovina I, Robbins TW, Núñez-Elizalde AO, Dunn BD, Bishop SJ. Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron* 2011, Feb 10;69(3):563-71.

18. Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000, Jun 1;110(1-2):73-81.

19. Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, Deacon RM, Yee BK, Bast T, et al. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2004, May;28(3):273-83.

20. Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 2004, Mar;7(3):278-85.

21. Lissek S, Rabin S, Heller RE, Lukenbaugh D, Geraci M, Pine DS, Grillon C. Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *Am J Psychiatry* 2010, Jan;167(1):47-55.

22. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana

- BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005, Jun;8(6):828-34.
23. Kim MJ, Whalen PJ. The structural integrity of an amygdala--prefrontal pathway predicts trait anxiety. *The Journal of Neuroscience* 2009;29(37):11614-8.
24. Kim MJ, Gee DG, Loucks RA, Davis FC, Whalen PJ. Anxiety dissociates dorsal and ventral medial prefrontal cortex functional connectivity with the amygdala at rest. *Cereb Cortex* 2011, Jul;21(7):1667-73.
25. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985, Jun;35(6):866-74.
26. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, May;24(3):355-64.
27. 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(2):184-92.
28. Mosconi MW, Cody-Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Gimpel-Smith R, Piven J. Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009, May;66(5):509-16.
29. Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry* 2009, Nov 15;66(10):942-9.
30. Chattarji S, Vyas A, Mitra R, Rao BSS. Effects of chronic unpredictable and immobilization stress on neuronal plasticity in the rat amygdala and hippocampus. *Soc Neurosci Abs* 2000;26(571.9):1533.
31. Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, et al.

MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999;53(9):2145-.

32. Ecker C, Marquand A, Mourão-Miranda J, Johnston P, Daly EM, Brammer MJ, et al. Describing the brain in autism in five dimensions--magnetic resonance imaging-assisted diagnosis of autism spectrum disorder using a multiparameter classification approach. *J Neurosci* 2010, Aug 11;30(32):10612-23.

33. Pierce K, Müller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: Evidence from functional MRI. *Brain* 2001, Oct;124(Pt 10):2059-73.

34. Lipsky D. From anxiety to meltdown: How individuals on the autism spectrum deal with anxiety, experience meltdowns, manifest tantrums, and how you can intervene effectively. Jessica Kingsley Publishers; 2011.