

# RAZONES, ARGUMENTOS A FAVOR Y EVIDENCIA DE QUE LOS SINDROMES AUTISTAS SON CAUSADOS PRINCIPALMENTE POR LA INTERACCION DE LA HERENCIA GENETICA CON LA DIETA

K.L. REICHELT, W.H. REICHELT, A.-M. KNIVSBERG,  
M. STENSRUD\* y M. NØDLAND#

Department of Pediatric Research. \*Institute of Reading Research, Stavanger college, #Stavanger, Madlavoll School, N-4001 Hafrsfjord.

Existe una intensa pero compleja tendencia hereditaria en los síndromes autistas (Folstein y Rutter, 1977; Bailey y cols., 1995). La genética inevitablemente determina cambios o diferencias en las enzimas o en los medios de transporte/receptores de la membrana que a veces se reflejan de modo transitorio en la morfología. Estos cambios provocan necesariamente alteraciones químicas en los pacientes autistas. Se han descrito niveles altos de péptidos en autistas (Reichelt y cols., 1981; Reichelt y cols., 1986; Israngkun y cols., 19986; Shattock y cols., 1990). En este artículo vamos pues a pasar revista a los últimos avances producidos en relación con los cambios en la excreción de péptidos, los datos inmunológicos, el tipo de péptidos que se ha encontrado y el efecto que causa la intervención sobre la dieta.

Se ha incluido evidencia experimental sobre otros trastornos como prueba de este modelo según el cual existe una predisposición genética que reduce la capacidad de metabolizar péptidos en cantidades normales o mayores de lo habitual.

## DEMOSTRACION DE LA HIPERPEPTIDURIA

Aunque habría sido deseable contar con muestras de orina de 24 horas, éstas eran difíciles de obtener. Así pues, la mayor parte de las

muestras de las últimas series eran de orina de la mañana. Las muestras congeladas fueron descongeladas rápidamente. En algunos casos fue posible añadir una gota de solución de timol como conservante, ya que constituye una buena medida HPLC interna (Reichelt y cols., 1996, en prensa). Se midió el pH. Tras mezclarlo enérgicamente, se obtuvo el valor de Creatinina de una fracción en el Laboratorio Clínico del Rikshospitalet con métodos convencionales. Se filtraron 0,5 ml de orina mezclada mediante centrifugación con filtros de 0,22 µm de acetato de celulosa Costar Spin-X a 3.500 rpm (2315 x g) durante 10 minutos a 4° C. Una cantidad de orina equivalente de 250 nanomoles de creatinina fue sometida al sistema HPLC (Gold: Waters) mediante un aplicador de muestras automático (Waters® 717 Auto-sampler).

La HPLC fue realizada en columnas de fase inversa Vydac C-18 (Shattock y cols., 1990) de 250x4,6 mm y una precolumna del mismo material a 30° C mediante un termostato Bio rad (Modelo nº 1250426). El procedimiento cromatográfico se basa en el método de Guillemín para separar los péptidos de las sales, la urea y el amoníaco (Böhlen y cols., 1980). El tampón A contenía un 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) y el tampón B, 0,1% de TFA en un 95% de acetonitrilo y 5% de agua.

Gradiente fase 1: isocrático en 0,1% de TFA con un 1% del tampón B durante 15 minutos para eliminar la mayor parte de los aminoácidos y sales.

Gradiente fase 2: solvente B de 15 a 75 min. aumentado linealmente de 1 a 40% por volumen.

Gradiente fase 3: solvente B entre 75 y 80 minutos aumentado de 40 a 60% B.

Gradiente fase 4: lavado isocrático a 60% B de 80 a 89 minutos.

Gradiente fase 5: solvente B reducido de nuevo al 1% entre 89 y 94 minutos.

La reequilibración se realizó isocráticamente con 1% de B entre 94 y 115 minutos.

La tasa de flujo era de 1 ml/ min. Se usó el detector System Gold a 215 y 280 nm (módulo 167) con una sensibilidad de 0,2. En los casos en que se empleó timol, éste fue utilizado como medida interna y apareció a los 85 minutos. El área situada bajo las curvas fue procesada por el ordenador de System Gold. La principal zona de péptidos está marcada en la figura 1 mediante una flecha, aunque los que eran extremadamente hidrofílicos se perdieron con los aminoácidos. Los siguientes péptidos sintéticos fueron tratados con los mismos métodos y controles en condiciones estándar para cada diez vueltas aproximadamente: oxitocina, metencefalina y angiotensina 2.

## RESULTADOS

Las tablas 1 y 2 muestran los resultados de un paciente normal y los de otro autista según el método anterior. En la zona de péptidos el nivel de picos está muy aumentado. En la tabla 1 se compara el nivel del grupo de autistas según el DSM-III-R con el de 87 niños del grupo de control de entre dos y doce años. Los datos de los autistas procedían de Gran Bretaña, EE.UU., Suecia, Noruega, Israel e Italia (Reichelt y cols., 1996).

En la tabla 3 se ha recogido la zona de péptidos con la mitad hidrolizada (trazo superior) y la otra mitad realizada directamente con el analizador de aminoácidos Alpha Plus (trazo inferior). El aumento en los aminoácidos liberados con la hidrólisis es claramente evidente. En otra ocasión (Reichelt y cols., 1985) demostramos que muchos de los péptidos tenían sustituido un grupo N- y por lo tanto no eran teñibles con ninhidrina, lo que los hacía invisibles a la cromatografía directa. Esto parece quedar confirmado a través de los datos de la figura 3.

Como era de esperar, al someter las muestras hidrolizadas de 2-M-KOH al sistema de cribado de péptidos aparecía una reducción en los picos y zonas incluidas en el rango de 215 nm (reducción media = 72,6%  $\pm$  12,8; n = 8).

Conclusión: El nivel y el patrón de péptidos parece patológico con grandes variaciones entre pacientes con el mismo diagnóstico (Reichelt y cols., 1994).

**Tabla 1. Nivel de péptidos en niños autistas y de control.**

| <i>Dato</i> | <i>Niños autistas</i> | <i>Grupo de referencia</i> |
|-------------|-----------------------|----------------------------|
| N =         | 85                    | 87                         |
| Edades      | 3-13                  | 3-13                       |
| Media       | 765                   | 346                        |
| Desv. Típ.  | 502                   | 72                         |
| 95% I. C.   | 642-888               | 330-364                    |

I. C. = Intervalo de confianza. Los niños autistas proceden de Israel, Italia, Noruega, Suecia, Gran Bretaña y EE.UU. La unidad empleada es de 215 nm de UV por metro cuadrado con el detector situado a un nivel de sensibilidad de 0,2.

## 2. DEMOSTRACION DE LAS DIFERENCIAS INMUNOLOGICAS

Se midieron los valores de anticuerpos IgA e IgG en un grupo de niños autistas noruegos diagnosticados mediante el DSM-III (n = 24).

El procedimiento fue realizado por el Nycomed Allergy Laboratory, Hafslund-Nycomed A/S Norway mediante las técnicas que se emplean en el Rikshospitalet (Scott y cols., 1985). Cerca de la cuarta parte de los niños autistas tenían un nivel superior a los límites normales de anticuerpos IgA frente a la gliadina, el gluten y la caseína comparado con niños de control de las mismas edades (Reichelt y cols., 1994). La prueba de endomycium fue negativa, lo que indica que existe un aumento del transporte a través de la mucosa sin que se dé enfermedad celiaca. De 148 pacientes procedentes de cinco países estudiados durante catorce años sólo en 3 se halló enfermedad celiaca confirmada mediante biopsia y anticuerpos positivos para el endomycium (Reichelt y cols., 1991).

Tabla 2. Frecuencia de anticuerpos IgA que superaban los límites normales.

|          | <i>Autistas</i> | <i>Control</i> | <i>P</i> |
|----------|-----------------|----------------|----------|
| Gliadina | 6/24            | 0/18           | 0,05     |
| Gluten   | 7/24            | 0/18           | 0,033    |
| Caseína  | 4/24            | 0/18           | 0,08     |

Probabilidad estimada a partir de la Prueba Exacta de Fisher de dos colas. Los niños autistas y los de control se hallaban en los mismos segmentos de edad (Reichelt y cols., 1994). Estos datos indican que existe un subgrupo cuyo intestino absorbe un mayor nivel de proteínas.

### 3. CAMBIOS EN EL PH

El pH de la orina de 48 niños noruegos pertenecientes al colegio de Madlavoll era de  $5,7 \pm 0,4$ . La orina de niños autistas del mismo grupo de edad era de  $6,7 \pm 0,7$  ( $n = 48$ ). La prueba U de Mann-Whitney arrojó cifras de 189 con una  $p < 0,001$  de dos colas. Esto puede reflejar una menor transulfatación en los niños autistas, como señalaba Waring (Waring y Ngung, 1993), con una excreción urinaria de compuestos de azufre reducida.

El descenso de la transulfatación a los aminoglicanos en el intestino aumentaría la absorción transmucosa o daría lugar a un debilitamiento del revestimiento intestinal (Waring y Ngung, 1993; Murch y cols., 1993). Así pues es de esperar que se produzca una mayor concentración de péptidos en el organismo.

#### 4. PEPTIDOS ESPECIFICOS AISLADOS

Mediante inmunoensayo, composición de aminoácidos tras purificación, hidrólisis con análisis de aminoácidos y cocrmatografía se ha encontrado la exorfina bovina casomorfina-1-8 (Reichelt y cols., 1991). Además también se ha hallado un péptido que incrementa la absorción de serotonina por parte de las plaquetas y que se encuentra en el terminal -C de una molécula de caseína (Reichelt y cols., 1994). Ambos péptidos resultan interesantes ya que los opiáceos son responsables de los problemas sociales inherentes al autismo (Panksepp y cols., 1978; Panksepp y cols., 1980). Además, el aumento del nivel de serotonina en plaquetas constituye un hallazgo relativamente consistente (Rogeness y cols., 1992). El incremento en la absorción de serotonina procedente de la fosa sináptica daría origen a una reducción del efecto de la sinapsis serotoninérgica y por lo tanto, trastornos del sueño y problemas de atención y de control de impulsos (Rogeness y cols., 1992).

#### 5. EFECTOS DE LA INTERVENCION SOBRE LA DIETA

Hemos estudiado este aspecto en dos series de 15 niños cada una (Reichelt y cols., 1990; Knivsberg y cols., 1990); el último grupo fue reevaluado cuatro años después (Knivsberg y cols., 1995). En una investigación sociológica sobre 10 niños británicos sometidos a dieta se encontraron también resultados favorables (Shattock, 1995). En la tabla 3 figuran los resultados de nuestras investigaciones a uno y cuatro años.

Como resultó imposible mantener a las familias a dieta-placebo durante seis meses debido a que no producían efecto alguno, los abandonos deben ser interpretados como control negativo. Todos ellos regresaron al estado inicial (tabla 3).

La totalidad de los pacientes a dieta hasta la fecha (en ambos experimentos) mostraba un nivel de péptidos (en aminoácidos excretados) 24 horas antes de iniciar el régimen de  $32,6 \pm 15,6$  micromoles ( $n=26$ ) y después de cuatro años, de  $12,4 \pm 4,5$  ( $n=26$ ). Los que abandonaron el estudio ( $n=7$ ) antes del régimen daban niveles de  $36,6 \pm 17,9$  micromoles y cuatro años después de dejar la dieta,  $37,8 \pm 16,5$  ( $n=7$ ).

Se halló una correlación lineal entre el descenso del aislamiento social y el de los niveles de péptidos (Knivsberg y cols., 1990; Reichelt y cols., 1991). Varios niños mostraron síntomas transitorios similares a los producidos por abandono de la heroína, como cambios en el tamaño de las pupilas, picores, erupciones pasajeras, diarrea y

diversos grados de agitación desde la semana 2ª a la 10ª. La agresividad en los niños varones que habían pasado la pubertad constituyó en ocasiones un verdadero problema.

**Tabla 3. Efectos de la dieta.**

| Prueba  | Estadístico | N  | P         | Porcentaje de Cambio |
|---|-------------|----|-----------|----------------------|
| <b>A: Primer Año</b>  |             |    |           |                      |
| <b>TAFJORD OBSERVATION SCALE ON PLAY AND BEHAVIOUR (escala Taffjord de observación de juego y comportamiento):</b>  |             |    |           |                      |
| a: relac. sociales  | W obs=0     | 14 | 0,005     | +22,6                |
| b: lenguaje   | W obs=0     | 14 | 0,005     | +16                  |
| c: habilidad estructural  | W obs=0     | 14 | 0,005     | +12,2                |
| d: sensoriomotora   | W obs=0     | 14 | 0,005     | +9                   |
| <b>TEST ILLINOIS DE APTITUDES PSICOLINGÜÍSTICAS</b>   |             |    |           |                      |
|   | W obs=-1    | 10 | 0,01      | +10,3                |
| <b>HARACOPUS OBSERVATION SCALE OF SOCIAL ISOLATION AND BIZARRE BEHAVIOUR (escala Haracopus de observación del aislamiento social y la conducta extraña)</b> |             |    |           |                      |
| a: aislamiento social   | W obs=0     | 14 | 0,005     | -73                  |
| b: conducta extraña   | W obs=0     | 14 | 0,005     | -69                  |
| <b>MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN</b>  |             |    |           |                      |
| Suma total:   | W obs=0     | 14 | 0,005     | +130                 |
| <b>B: Después de cuatro años</b>  |             |    |           |                      |
| <b>TEST ILLINOIS DE APTITUDES PSICOLINGÜÍSTICAS</b>   |             |    |           |                      |
|   | W obs=0     | 12 | 0,005     | +132                 |
| <b>MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN</b>  |             |    |           |                      |
|   | W obs=0     | 12 | 0,005     | +132                 |
| <b>RESULTADOS EN EL RAVEN DE LOS QUE ABANDONARON EL ESTUDIO (comparado con las puntuaciones máximas obtenidas por cada individuo)*:</b>                     |             |    |           |                      |
|   | W obs=de-   |    |           |                      |
|   | masiado     |    |           |                      |
|   | pequeño     | 3  | Demasiado |                      |
|   |             |    | pequeño   | -52                  |

\* A pesar de que se les dejó más tiempo para resolver los problemas de Raven, los tres que abandonaron no pudieron realizar los mismos ítemes que habían resuelto mientras seguían la dieta (Knivsberg y cols., 1990; Knivsberg y cols., 1995).

Conclusión: Nuestros dos experimentos junto con el de R. Shattock (1995) demuestran un probable efecto de la dieta sobre la excreción de péptidos y sobre las respuestas a las pruebas de conducta. Cuando abandonan la dieta retroceden prácticamente al punto de partida.

## 6. ENFERMEDADES Y PROTEINAS ALIMENTARIAS

Se han descrito síntomas autistas en niños (Asperger, 1961) y síntomas depresivos en adultos celíacos (Hallert y cols., 1982). Asimismo, existe evidencia de cambios prolongados en el EEG de niños celíacos con dieta estricta en los que se han provocado reacciones mediante la ingesta de gluten y gliadina (Paul y cols., 1985). Por otra parte, se ha encontrado un tipo de epilepsia que cursa con calcificación parietal que está relacionada con la ingesta de gluten (Gobbi y cols., 1992). Últimamente se han hallado correlaciones entre un elevado incremento del anticuerpo IgA en respuesta al gluten y ciertos problemas neurológicos (Hadjivasilou y cols., 1996). La enfermedad celíaca también ha sido vinculada a trastornos neurológicos (Cooke y Smith, 1966) y diversas patologías degenerativas del SNC (Finelli y cols., 1980; Kinney y cols., 1982; Ward y cols., 1985).

Un péptido formado a partir de la lactoalbúmina parece estar implicado en la diabetes mellitus (Karjalainen y cols., 1992; Dahl-Jørgensen y cols., 1991), y también se han relacionado alteraciones graves del sueño con anticuerpos inducidos por las proteínas de la leche (Kahn y cols., 1987). El cólico del lactante parece estar estrechamente relacionado con la ingesta de leche de vaca por parte de la madre (Lothe y cols., 1982). Egger y cols. (1983) han publicado un estudio que asocia la aparición de migrañas con determinadas dietas. La relación entre dieta y conducta ha sido respaldada por una serie de artículos sobre hipercinesia (trastorno que conlleva un nivel deficitario de atención junto con hiperactividad) y regímenes supresores (Egger y cols., 1985; Kaplan y cols., 1989; Egger y cols., 1992). Queda claro por tanto que los componentes de los alimentos producen efectos a escala conductual y neurológica.

## 7. UN MODELO RAZONABLE

Se considera en general que la peptiduria está causada por una ruptura insuficiente de los péptidos (Reichelt y cols., 1994). Por otra parte, existe amplia documentación sobre la absorción de proteínas

intactas del intestino (Paganella y Levinsky, 1980; Husby y cols., 1985; Gardner, 1995). En la leche materna se han aislado anticuerpos alimentarios intactos (Kilshaw y Cant, 1984; Stuart y cols., 1984; Axelson y cols., 1986; Troncone y cols., 1987).

De todo esto se desprende que tanto el aumento en la absorción con o sin reducción del nivel de ruptura pueden superar la capacidad de este mecanismo. Puesto que una molécula de gluten contiene 15 secuencias opiáceas (Fukudome y Yoshikawa, 1992), una ruptura insuficiente podría dar lugar a importantes aumentos en los péptidos circulantes que suelen ir ligados a las proteínas de la sangre (Reichelt, 1996). Asimismo, se encuentran grandes cantidades de péptidos en el intestino (Gardner, 1994), y tanto el incremento de la absorción como el descenso en la ruptura pueden causar problemas debidos principalmente a que los péptidos son buenos inhibidores de la peptidasa (Labella y cols., 1985). Así pues, resulta sencillo explicar cómo aumenta el nivel de péptidos en el autista por los profundos efectos que ejerce sobre la ruptura de estos compuestos tanto si son endógenos como exógenos.

Ha quedado demostrado que la presencia de exorfinas (Reichelt y cols., 1991; Shattock y cols., en prensa; Cade y cols., remitido) y opiáceos inhibe la maduración del SNC (Zagon y Mc Laughlin, 1984 y 1987). Por lo tanto proponemos que los cambios tróficos que aparecen en la NMR (Courchesne y cols., 1994; Courchesne, 1995) podrían ser explicados mediante este aumento en la exposición a las exorfinas. Se puede desarrollar hipertrofia o hipotrofia dependiendo del tiempo de exposición y de la edad. Los opiáceos inhiben el aumento de volumen de células del SNC durante sus fases proliferativas (Zagon y McLaughlin, 1987). En las fases selectivas (Feinberg, 1982/83), los opiáceos inhiben la maduración del «modelado» del neurópilo (Tenconi y cols., 1991), causando una «hipertrofia» aparente.

Las exorfinas también podrían explicar la incompetencia social característica del autismo (Panksepp, 1978; Panksepp y cols., 1984). Además, se han hallado correlaciones entre la aparición de brotes tardíos y la ingesta de alimentos con gluten (Knivsberg y cols., 1990), lo que quizá indique que el gluten y la gliadina tienen un papel más importante en estos casos. Por otra parte, la gliadina contiene péptidos que actúan sobre los receptores opiáceos (Graf y cols., 1987). En nuestra opinión, la heterogeneidad clínica que se observa viene dada por las diferencias familiares en la longitud de las cadenas de péptidos activos, que está causada por defectos en los distintos enzimas de ruptura (peptidasas). Así se explicaría la heterogeneidad química (Reichelt y cols., 1994), ya que muchos péptidos bioactivos se encuentran en «familias» con distintas longitudes de cadena.

Tabla 4. Estructura de algunos opiáceos presentes en los alimentos.

| FUENTE                  | ESTRUCTURA                          |
|-------------------------|-------------------------------------|
| Gluten                  | G-Y-Y-P-T<br>Y-G-G-W-L<br>Y-P-I-S-L |
| Gliadina                | Y-P-Q-P-F-P                         |
| Beta-caseína (bovina) * | Y-P-F-P-G-P-I-P                     |
| Alfa-caseína            | R-Y-L-G-Y-L-E                       |
| Beta-lactoglobulina     | Y-L-L-FNH <sub>2</sub>              |
| Alfa-lactoalbúmina      | Y-G-L-FNH <sub>2</sub>              |
| Hemoglobina*            | L-V-V-Y-P-W-T-Q-R-F                 |
| Citocromo-C             | Y-P-F-T                             |

\* Estos péptidos se encuentran en «familias» de diferente longitud de cadena. La casomorfina más pequeña es la Y-P-F y se conocen formas amidadas de las variedades 1-4 y 1-5 en aminoácidos de una base.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AXELSSON, I.; JACOBSON, I.; LINDBERG, T., y BENEDIKTS-SON, B. (1986): Bovine beta-lactoglobulin in human milk. *Acta Paed. Scand.*, 75: 702-707.
- BAILEY, A.; LE COUTOUR, A.; GOTTESMAN, I.; BOLTON, P.; SIMONOFF, E.; YUZDA, E., y RUTTER, M. (1995): Autisma as a strongly genetic disorder: evidence from a British study. *Psychol. Med.*, 25: 63-77.
- BØHLEN, P.; CASTILLO, F.; LING, R., y GUILLEMIN, R. (1980): An efficient procedure for the separation of peptides from amino acids and salts. *Int. J. Peptide Prot. Res.*, 16: 306-310.
- COOK, W.T.; SMITH, W.T. (1966): Neurological disorder associated with coeliac disease. *Brain*, 89: 683-722.
- COURCHESNE, E.; TOWNSEND, J., y SAITOH, O. (1994): The brain in infantile autism. Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44: 214-223.
- COURCHESNE, E. (1995): New evidence of cerebellar hypoplasia in autistic infants, children and adolescents: The NMR imaging study by Hashimoto and colleagues. *J. Aut. and Develop. Disorders*, 25: 19-22.
- DAHL-JØRGENSEN, K.; JONER, G., y HANSEN, K.F. (1991): Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diab. care*, 14: 1081-1083.

- EGGER, J.; WILSON, J.W.; CARTER, C.M.; TURNER, M.W.; SOOTHILL, J.F. (1983): Is migraine food allergy? A double blind controlled oligoantigenic diet treatment. *The Lancet*, 330: 865-869.
- EGGER, J.; CARTER, C.M.; GRAHAM, P.J.; GULEY, D.; SOOTHILL, J.F. (1985): Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *The Lancet*, 332: 540-545.
- EGGER, J.; STOLLA, A.; MCEWEN, L.M. (1992): Controlled trial of hypo-sensitisation with food-induced hyperkinetic syndrome. *The Lancet*, 339: 1150-1152.
- FEINBERG, I. (1982/83): Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J. Psychiat. Res.*, 17: 319-334.
- FINELLI, P.F.; MCENTEES, W.J.; AMBLER, M., y KESTENBAUM, D. (1980): Adult coeliac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology (NY)*, 30: 245-249.
- FOLSTEIN, S., y RUTTER M. (1977) Infantile autism: A genetic study of 21 pairs. *J. Child Psychol. Psychiat.*, 18: 297-331.
- FUKUDOME, S.I., y YOSHIKAWA, M. (1991): Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization. *FEBS Letters*, 296: 107-111.
- GARDNER, M.L.G (1994): Absorption of intact proteins and peptides. En *Physiol. of Gastrointestin. Tract*, 3rd edn. De. L R Johnson, pp 1795-1820. New York, Raven Press.
- GARDNER, M.L.G. (1995): A review of current knowledge of gastrointestinal absorption of intact proteins including medicinal preparations of proteolytic enzymes. En *Absorption of orally administered enzymes*. Eds., M L G Gardner y K-J Steffens. pp 1-8, Berlín, Springer Verlag.
- GILLBERG, C.; TERENIUS, L., y LØNNERHOLM, G. (1985): Endorphin activity in childhood psychosis. *Arch. Gen. Psychiat.*, 42: 780-783.
- GOBBI, G.; BOUQUT, F.; GICCO, L.; LAMBERTINI, A.; TASSINARI, C.A.; VETURA, L., y ZANIBONI, M.G. (1982): Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *The Lancet*, 340: 439-443.
- GRAF, L.; HORVATH, K.; WALCZ, E.; BERZETEI, I., y BURNIER, J. (1987): Effect of two synthetic alpha-gliadin peptides on lymphocytes in coeliac disease: identification of a novel class of opioid receptors. *Neuropeptides*, 9: 113-122.
- HADJIVASSILIOU, M.; GIBSON, A.; DAVIES-JONES, G.A.B.; LOBO, A.J.; STEPHENSON, T.J. y MILFORD-WARD, Y. (1995): Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *The Lancet*, 347: 369-371.

- HALLERT, C.; ÅSTRØM, J., y SEDVALL, G. (1982): Psychic disturbances in adult coeliac disease III. Reduced central monoamine metabolism and signs of depression. *Scand. J. Gastroenterol.*, 17: 25-28.
- HUSBY, S.; JENSENIUS, J.C., y SVEHAG, S.E. (1985): Passage of undergraded dietary antigen into the blood of healthy adults. *Scand. J. Immunol.*, 22: 83-92.
- ISRANGKUN, P.; NEWMAN, H.A.; PATEL, S.T.; DURUIBE, V.A., y ABOU-ISSA, H. (1986): Potential biochemical markers for infantile autism. *Neurochem. Pathol.*, 5: 51-70.
- JAKOBSSON, I.; LINDBERG, G.T.; LOTHE, L.; NILSSON, I., y BENEDIKTSSON, B. (1986): Human beta-lactoglobulin as a marker of macromolecular absorption. *Gut*, 27: 1029-1034.
- KAHN, A.; REBUFFAT, E.; BLUM, D.; CASIMIR, D.; DUCHATEAU, J.; MOZIN, M.J., y JOST, R. (1987): Difficulty of initiating sleep associated with cow's milk allergy in infants. *Sleep*, 10: 116-121.
- KAPLAN, S.J.; MCNICOL, J.; CONTE, R.A., y MOGHADAM, H.K. (1989): Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics*, 83: 7-17.
- KARJALAINEN, J.; MARTIN, J.M.; KNIP, M.; ILONEN, I.J.; ROBINSON, B.H.; SAVILATHI, E.; ÅKERBLUM, H.K., y DOSCH, H.M. (1992): bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng. J. Med.*, 327: 302-307.
- KILSHAW, P.J., y CANT, A.J. (1984): The passage of maternal dietary protein into human breast milk. *Internat. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 75: 8-15.
- KINNEY, H.C.; BURGER, P.C.; HURWITZ, B.J.; HUMANS, J.C., y GRANT, J.P. (1982): Degeneration of the central nervous system associated with coeliac disease. *J. Neurol. Sci.*, 53: 9-22.
- KNIVSBERG, A.M.; WIIG, K.; LIND, G.; NØDLAND, M., y REICHEL, K.L. (1990): Dietary Intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunct.*, 3: 315-327.
- KNIVSBERG, A.M.; REICHEL, K.L.; NØDLAND, M., y HØIEN, T. (1995): Autistic syndromes and diet. A four-year follow-up study of 15 subjects. *Scand. J. Educat. Res.*, 39: 223-236.
- LABELLA, F.L.; GEIGER, J.D., y GLAVIN, G.B. (1985): Administration of peptides inhibit the degradation of endogenous peptides. The dilemma of distinguishing direct from indirect effects. *Peptides*, 6: 645-660.
- LEBOYER, M.; BOUARD, M.P.; RECASENS, C.; PHILIPPE, A.; GILLOD-BATAILLE, M.; BONDEUX, D.; TABUTEAU, F.; FUGAS, M.; PANKSEPP, J., y LAUNOY, J.M. (1994): Differen-

- ce between plasma N- and C- terminally directed beta-endorphin immunoreactivity in infantile autism. *Am. J. Psychiat.*, 151: 1797-1801.
- LOTHE, L.; LINDBERG, T., y JAKOBSSON, I. (1982): Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics*, 70: 7-10.
- MURCH, S.H.; MacDONALD, T.T.; WALKER-SMITH, J.A.; LÉVIN, M.; LIONETTI, P., y KLEIN, N.J. (1993): Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. *The Lancet*, 341: 711-714.
- PAGANELLI, R., y LEVINSKY, R.J. (1980): Solid phase radioimmunoassay for detection of circulating protein antigen in human serum. *J. Immunol. Method.*, 37: 333-340.
- PANKSEPP, J.; NORMANSELL, L.; SIVILY, S.; ROSSI, J., y ZOLOVICK, A.J. (1978): Casomorphins reduce separation distress in chickens. *Peptides*, 5: 829-831.
- PANKSEPP, J.; HERMAN, B.H.; VILBERG, T.; BISHOP P., y DEESKINAZI, F.G. (1980): Endogenous opioids and social behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4: 473-487.
- REICHELT, K.L.; HOLE, K.; HAMBERGER, A.; SÆLID, G.; EDMINSON, P.D., BRÆSTRUP, C.; LINGJÆRDE, O.; LEDAL, P., y ØRBECK, H. (1981): Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Adv. Biochem. Psycho-pharmacol.*, 282: 627-643.
- REICHELT, K.L.; EDMINSON, P.D., y TOFT, K.G. (1985): Urinary peptides in schizophrenia and depression. *Stress Med.*, 1: 169-181.
- REICHELT, K.L.; SÆLID, G.; LINDBACK, T., y BØLER, J.B. (1986): Childhood autism: A complex disorder. *Biol. Psychiat.*, 21: 1279-1290.
- REICHELT, K.L.; EKREM, J., y SCOTT, H. (1990): Gluten, milk, proteins and autism: Dietary iontervention effects on behavior and peptide secretion. *J. Appl. Nutrition*, 42: 1-11.
- REICHELT, K.L.; KNIVSBERG, A.M.; LIND, G., y NØDLAND, M. (1991): Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct.*, 4: 308-319.
- REICHELT, K.L.; KNIVSBERG, A.M.; NØDLAND y LIND, G. (1994): Nature and consequences of hyperpeptiduria and bovine casomorphins found in autistic syndromes. *Dev. Brain Dysfunct.*, 7: 71-85.
- REICHELT, K.L. (1996): Dialysis in schizophrenia: successful only in a subtype? *Schizophrenia Research*, 19: 223-224.
- REICHELT, W.H.; KNIVSBERG, A.M.; NØDLAND, M.; STENS-RUD, M., y REICHELT, K.L. (1996): Urinary peptide levels and

- patterns in autistic children from seven countries and effect of dietary intervention after 4 years. *Dev. Brain Dysfunct.* (en prensa).
- ROGENESS, G.A.; JAVORS, M.A.; PLISZKA, S.R. (1992): Neurochemistry and child and adolescent psychiatry. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiat.*, 31: 765-781.
- SCOTT, H.; ROGNUM, T.O., y BRANDTZAEG, P. (1985): Performance testing of antigen coated polystyrene microplates for ELISA measurements of serum antibodies to bacteria and dietary antigens. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (C)*, 93: 117-123.
- SHATTOCK, P.; KENNEDY, A.; ROWELL, F., y BERNEY, T. (1990): Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct.*, 3: 328-345.
- SHATTOCK, R. (1995): Can dietary intervention be used successfully as a therapy in autism? En *Psychological perspectives in autism* (The Autism Res. Unit, Sunderland: de), pp 203-206.
- STUART, C.A.; TWISELTON, R.; NICHOLAS, M., y HIDE, D.W. (1984): Passage of cow's milk protein in breast milk. *Clin. Allergy*, 14: 533-535.
- TENCONI, B.; DIGULIO, A.M.; DONADONI, M.L.; MANTEGAZZA, P., y GORIO, A. (1991): Prenatal exposure to opiates alters reactive pruning and regeneration of serotonergic neurons. *Brain Dysfunct.*, 4: 49-50.
- TRONCONE, R.; SCARCELLA, A.; DONATIELLO, A.; CANNATARO, P.; TARABUSSO, A., y AURICCHIO, S. (1987): Passage of gliadin into human breast milk. *Acta Paed. Scand.*, 76: 453-456.
- WARD, M.E.; MURPHY, J.T.; GREENBERG, G.R. (1985): Coeliac disease and spinocerebellar degeneration with normal vitamin E status. *Neurology*, 35: 1199-1201.
- WARING, R.M.; y NGONG, J.M. (1993): Sulphate metabolism in allergy-induced autism: relevance to the disease etiology. En *Biological perspectives in autism*, de. The Autism Research Unit, Sunderland University, pp 25-33. Sunderland Univ., R.U.
- ZAGON, I.S., y MCLAUGHLIN, P.J. (1984): Naltrexone modulates body and brain development in rats: A role for endogenous opioid systems in growth. *Life Sci.*, 35: 2057-2064.
- ZAGON, I.S., y MCLAUGHLIN, P.J. (1987): Endogenous opioid systems regulate cell proliferation in the developing rat brain. *Brain Res.*, 412: 68-72.

