

медицински третман**ХИПЕРЛЕКСИЈА И ДИСЛЕКСИЈА КАЈ
АУТИЗМОТ: ГАЃАЊЕ НА ПОДВИЖНА ЦЕЛ**

Емили Л. ВИЛИЈАМС¹,
Мануел Ф. КАЗАНОВА²

¹ Одделение за анатомски науки и невро-
биологија, Универзитет во Луисвил,
Медицински факултет, Луисвил, Кентаки,
САД

² Одделение за психијатрија и науки за
однесувањето, Универзитет во Луисвил,
Медицински факултет, Луисвил, Кентаки,
САД

Примено: 08.06.2012
Прифатено: 16.07.2012
UDK: 616.89-008.434.53-053.2

Анстракт

Дијагностичката историја на аутизмот, дислексијата и хиперлексијата е комплексна. Затоа што овие состојби делат меѓу себе и конвергентни и дивергентни состојби, важно е да се разберат овие врски, особено во случај на истражување и на кој начин се интерпретираат студии кои поминуваат низ декади со променливи критериуми. Многу е важно да се синтезира што е досега познато за морфологијата на овие состојби и да се подвлече што е сè уште непознато. Аутизмот и дислексијата, на пример, делат антиподни церебрални морфологии, како што се миниколумнарната густина, неурополната ширина, големината на клетките, волуменот на корпус калозум, гиралната комплексност, гиралната големина и церебралниот волумен, додека хиперлексијата не беше проучена на овој начин, иако таа има многу сличности со аутизмот. Во меѓувреме, флукуацијата на критериумите на дислексијата

Адреса за кореспонденција:
Мануел Ф. КАЗАНОВА
Универзитет во Луисвил
Одделение за психијатрија и науки за однесувањето
500 S. Preston St., Bldg 55A, Ste. 217
Луисвил, Кентаки, 40292-1702
тел: +1 (502) 852-4077
Е-пошта: m0casa02@louisville.edu

medical treatment**HYPERLEXIA AND DYSLEXIA IN
AUTISM: HITTING A MOVING TARGET**

Emily L. WILLIAMS¹,
Manuel F. CASANOVA²

¹ Department of Anatomical Sciences and
Neurobiology, University of Louisville School
of Medicine, Louisville, Kentucky,
USA

² Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences, University of Louisville School of
Medicine, Louisville, Kentucky,
USA

Received: 08.06.2012
Accepted: 16.07.2012
Review Article

Abstract

The diagnostic histories of autism, dyslexia, and hyperlexia are complex. Because these conditions share both convergent and divergent properties, it is important to understand these relationships, especially in the case of research and how we interpret bodies of work which span decades of fluctuating criteria. It is also important to synthesize what we already know about the morphology of these conditions and pinpoint what we still don't. Autism and dyslexia, for instance, share antipodal cerebral morphologies, such as minicolumnar density, neuropil width, cell size, corpus callosal volume, gyral complexity, gyral window size, and cerebral volume, while hyperlexia has not been studied in this fashion, although it shares much in common with autism. Meanwhile, the fluctuation in criteria of dyslexia

Address correspondence to:
Manuel F. CASANOVA
University of Louisville
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
500 S. Preston St., Bldg 55A, Ste. 217
Louisville, Kentucky 40292-1702
Tel: +1 (502) 852-4077
E-mail: m0casa02@louisville.edu

низ годините значи дека постарите студии, како што се некои од најмногу цитираните во постмодерните истражувања, веројатно користеле хетерогени групи на субјекти за разлика од тоа што користат денешните истражувања за дислексија. Значително збунувачки, овие постари истражувања се често основите на истражувањето за тековниот животински модел и генетика. Во заклучок, земајќи ги предвид континуираните промени во критериумите, особено оние кои предлагаат промена од „нарушување во читањето“ во поширокото „специфично нарушување во учењето“ во состав на DSM-5, ние препорачуваме сепарација на различни нарушувања во читањето под нивни сопствени наслови со цел да се промовира специфичноста на дијагнозата и третманот, и да се даде подобра поддршка за истражување.

Клучни зборови: *ектопија, дисплазија, миниколумни, неокортекс, кортикогенеза, гирален индекс.*

Вовед

Иако зачудувачки слични групи на однесување беа забележани пред 1940-тата година (1, 2), сè до 1943 и 1944 кога Leo Kanner и Hans Asperger ги објавија своите монографии, не беше позната состојбата којашто денес се нарекува аутизам. Додека Kanner се фокусираше на умерено растроени деца, а Asperger на хиперактивни индивидуи, двајцата заедно ги поставија основните карактеристики кои сè уште се сметаат за суштина на состојбите: 1) социјални и комуникациски недостатоци и 2) повторливи и ограничени манири, рутини или интереси.

Меѓутоа, за да се изврши преглед на историјата на развојната дислексија, сепак мора да се земе предвид литературата наназад до 19 век. Алексисјата, стручен термин за зборовно слепило, е забележана како состојба од 1870 година. Додека сер William Broadbent начелно тврдел дека „зборовното слепило“ не може да постои без други коморбидни состојби како што се вербалната афазиса или амнезија, Adolph Kussmaul покажал дека тоа всушност може да се појави како изолирана состојба (3). Подоцна беше докажано дека постојат вродени форми на состојбата, кои се со различна сериозност. Меѓутоа, беше

over the years, means that older studies, such as some of the most highly cited in post-mortem research, have potentially used more heterogeneous groups of subjects than dyslexia research typically uses today. Considerably, these older studies are often the basis of current animal model and genetics research. In conclusion, in consideration of the continued flux in criteria, particularly the proposed change from “Reading Disorder” to the broader “Specific Learning Disorder” within the DSM-5, we strongly recommend a separation of the various reading disorders under their own headings to promote specificity of diagnosis and treatment, and to support better research.

Keywords: *ectopia, dysplasia, minicolumn, neocortex, corticogenesis, gyral index.*

Introduction

Although strikingly similar clusters of behavior were noted prior to the 1940s (1, 2), it was not until 1943 and 1944 that Leo Kanner and Hans Asperger published their respective monographs on the condition which we now know as autism. While Kanner focused on moderately affected children and Asperger on higher-functioning individuals, they both hit upon fundamental traits which are still considered the core of the conditions: 1) social and communicative deficiencies, and 2) repetitive or restrictive mannerisms, routines, or interests.

To review the history of developmental dyslexia, however, one must trace the literature back to the 19th century. Alexia, or acquired word blindness, has been recognized since the 1870s. While Sir William Broadbent originally claimed “word blindness” could not exist without other comorbid conditions such as verbal aphasia or amnesia, Adolph Kussmaul showed that it could in fact occur as an isolated condition (3). Later it was recognized that congenital forms of the condition existed, spanning a range of

тешко да се подели историјата на таквите вродени и стекнати нарушувања во читањето, поради тоа што раните научници ја замениле зборовната агнозија со денес пошироко познатиот збор дислексија. Денешните дефиниции на развојната дислексија се движат од прецизни до нејасни, како што примарниот критериум се движи од дефицит на фонолошко декодирање на зборови, до генерално нарушување при читањето. Како што може да се замисли, вториот критериум опфаќа поголема хетерогеност на индивидуи за разлика од претходниот.

Додека развојната дислексија е поврзана со нормална или натпросечна интелигенција, хиперлексијата е начелно поврзана со когнитивно нарушување, и се користи за опишување на деца со развојно задоцнување кои имаат напредни вештини за препознавање на зборови, но нарушено разбирање (4). Иако многу од децата во литературата сега би биле дијагностицирани како аутистични, во минатото опсегот на поврзаните развојни состојби вклучуваше аутизам, ментална ретардација и различни детски психотични нарушувања, како што е детската шизофренија (5). Моментално, нашето разбирање се прошири и ги вклучи: 1) нормалните или надарените лица кои читаат рано, 2) лицата кои пројавуваат симптоми слични на аутизам, иако не е целосно изразена состојбата и хиперлексија и 3) луѓе со двете состојби и аутизам и хиперлексија (6). Според Treffert, овие две категории на хиперлексија покажуваат споредбено послабо разбирање при читањето и понекогаш недостаток на јазично изразување, карактеристики кои се поврзуваат со оригиналната дефиниција на терминот. Во продолжение, истражувачите пронајдоа дека хиперлексијата придружена со основните услови различни од аутизмот е релативно невообичаена, предлагајќи споделени врски во етиологијата на аутизмот и хиперлексијата (7).

И покрај дивергенцијата во нивните критериуми, и двете, хиперлексијата и дислексијата може да го придружуваат аутизмот, иако првата со поголема фреквенција (6). Кај некои од претходните истражувања ние предложуваме дека аутизмот и хиперлексијата споделуваат заедничка етиологија,

severity. It is, however, difficult to percolate the history of such acquired and congenital reading disorders because early scientists collapsed the word agnosia with the dyslexia more commonly known today. Today's definitions of developmental dyslexia span from precise to vague, such that the primary criterion ranges from a deficit in phonological word decoding to that of a general reading disorder. As one might imagine, the latter criterion subsumes a greater heterogeneity of individuals than the former.

While developmental dyslexia has been associated with normal or above average intelligence, hyperlexia was initially associated with cognitive impairment, used to describe children with developmental delay who had advanced word recognition skills but impaired comprehension (4). Although many of the children in the literature would have probably now been diagnosed as autistic, in the past the range of associated developmental conditions included autism, mental retardation, and various childhood psychotic disorders such as childhood schizophrenia (5). Currently, our understanding has expanded to include 1) normal or gifted individuals who read early, 2) individuals who express autistic-like symptoms, although not the full-blown condition, and hyperlexia, and 3) people with both, autism and hyperlexia (6). According to Treffert, these latter two categories of hyperlexia exhibit comparatively poorer reading comprehension and sometimes expressive language deficits, traits which harken back to the original definition of the term. In addition, researchers have found that hyperlexia comorbid with primary conditions other than autism may be relatively uncommon, suggesting shared links in autism's and hyperlexia's etiologies (7).

Despite the divergence in their criteria, both hyperlexia and dyslexia may accompany autism, although the former with greater frequency (6). In some of our earlier work, we proposed that autism and hyperlexia share a common etiology, while autism and

додека аутизмот и развојната дислексија опфаќаат спротивни крајности при невроморфолошката дистрибуција (8, 9). Некои индивидуи испитуваа како аутизмот и дислексијата покажуваат дивергентна етиологија, а сепак се јавуваат истовремено. Ние предлагаме дека, додека хиперлексијата ја споделува етиологијата со аутизмот, кога дислексијата се појавува во состав на аутистичен спектар на нарушување (АСН) е секундарно нарушување кое има повеќе заедничка етиологија со АСН отколку со формата на дислексија која се јавува одвоено. Во прилог на оваа дистинкција, ние ја нарекуваме дислексијата без придружниот аутизам како „примарна дислексија“ и коморбидната форма на дислексија како „секундарна дислексија“.

Морфологија на состојбите

Со цел да се разбере потеклото на овие состојби и како тие се спојуваат и разминуваат, проучувањето на основната морфологија е од клучно значење. Од посмртни испитувања на лица со аутизам, јасно е дека значителна пропорција на случаи покажуваат траги од несоодветна неврогенеза. Casanova и сор. (10) откриле дека неокортексот на лицата со аутизам покажува зголемен број на миниколумни и дека клетките во состав на овие миниколумни се помали и помалку компактни за разлика од нивните сродни делови. Невропилниот простор кој е сместен помеѓу сродните колумни е исто така редуциран во големината. Во целост, овие атрибути предлагаат поголема вкупна популација на клетките, резултат или на прекумерна пролиферација на основачката популација за време на неврогената фаза или на намалена апоптоза (11). Зголениот број на неврони беше забележан во други области како што се хипокампусот, амигдалата, како и други делови од лимбичниот систем, додека сомнително е дека добро реплицираното наоѓање на редукција на бројот на Пуркиниевите клетки во состав на малиот мозок е пронајдок (12, 13). Ова е евидентирано преку реактивната глиоза често присутна во малиот мозок за време на смртта и од страна на фактот дека Пуркиниевите клетки се особено ранлива популација и за хипоксијата и за нападите што мо-

developmental dyslexia occupy opposing extremes on a neuro-morphological distribution (8, 9). Some individuals have questioned how autism and dyslexia display divergent etiologies and yet occur comorbidly. We suggest that while hyperlexia shares an etiology in common with the autism, when dyslexia appears in conjunction with an autistic spectrum condition (ASC) it is instead a secondary disorder that has more in common etiologically with the overarching ASC than with the form of dyslexia occurring separately. In lieu of this distinction, we refer to developmental dyslexia without comorbid autism as “primary dyslexia” and the comorbid form of dyslexia as “secondary dyslexia”.

The Morphology of the Conditions

In order to understand the etiology of these conditions and how they converge and diverge behaviorally, studying the underlying morphology is imperative. From the postmortem examinations performed on those with autism, it is clear that a significant portion of cases display vestiges of aberrant neurogenesis. Casanova et al. (10) have found that the neocortex of autistic individuals exhibits increased numbers of minicolumns and that the cells within these minicolumns are smaller and less compact than their control counterparts. The neuropil space which lies between adjacent columns is also reduced in size. Overall, these attributes suggest a larger total population of cells, the result of either overproliferation of the founder population during the neurogenic stage or reduced apoptosis (11). Increased neuron number have been noted in other areas such as the hippocampus, the amygdala, and other portions of the limbic system, while it is suspected that the well-replicated finding of reduction in the Purkinje’s cell number within the cerebellum is an acquired artifact (12, 13). This is evidenced by the reactive gliosis frequently present in the cerebellum at the time of death, and by the fact that Purkinje’s cells are a particularly vulnerable population

же да објаснат зошто овие клетки покажуваат најголема загуба во бројност (13). Во продолжението на промените на бројот на неврони, морфологијата и дисперзијата на трактовите на белата маса се намалени во големина кај АСН со придружно зголемување на бројот на трактови со кратки влакна (14). Во врска со оваа промена во поврзувањето, гиралната комплексност се зголемува, а просечниот волумен на гирусот, како и површината низ која аркуатните трактови излегуваат од гирусот и патуваат низ субкортексот, е намален кај аутизмот (9, 15). Конечно, од целосното ниво за споредба, помал но значителен дел на случаи на аутизам сè уште спаѓаат под макроцефалниот опсег (16).

Тековната теорија натежува кон моделот на прекумерна пролиферација наместо асоцијацијата на аутизмот со тумор супересорните гени како *Pten* и *TSC1/2* и други пролиферативни мутации, додека посмртните истражувања кои ги испитуваа апоптикално поврзаните молекуларни пакети покажаа значителни скриени фактори и остануваат неубедливи (17–21). На пример, истражувањата на Araghi-Niknam и Fatemi (22) и Sheikh и сор. (21) најдоа редукција во Bcl-2 и зголемена појава на p53 во посмртното мозочно ткиво кај аутисти, но не споменуваат како починал субјектот. Сепак, зависно од причината за смрт, може да се создадат бројни состојби во примерокот на посмртното ткиво. За илустрација, постојат три форми на предвремена смрт кај лицата со аутизам - напади, задушвање и давење, и секоја од нив може да ја поттикне хипоксијата или аноксијата во мозокот (23). Интересно, хипоксијата се покажа дека предизвикува сузбивање на Bcl-2 преку NFκB-зависна врска и акумулација на p53—пронајдоци кои не се изнесени во резултатите од истражувањата на Araghi-Niknam и Fatemi (22) и Sheikh и сор. (21) (17, 24).

Во продолжение на несоодветната пролиферација, абнормалностите во диференцијацијата и миграцијата се исто така чести кај аутизмот како доказ на теленцефалната хетеротопија и дисплазија. Наместо да се појават хомогено низ развојната кортикална плоча, овие отстапувања се појавуваат хетерогено по мозокот, најчесто таргетирајќи ги перивентрикуларните и субкортикалните региони, на забениот гирус во рамките на хипокампусот и флокулонодуларниот лобус на малиот мозок

to both hypoxia and seizures which may explain why these cells exhibit the greatest loss in numbers (13). In addition to the changes in the neuronal number, morphology and dispersion, white matter tracts are reduced in size in the ASC, with a concomitant rise in number of short-range fiber tracts (14). In relation to this change in connectivity, gyral complexity is increased and average gyral window volume, the area through which the arcuate tracts exit the gyrus and travel through the sub-cortex, in autism is decreased (9, 15). Finally, at the gross level of comparison a minor yet significant portion of cases of autism falls within the macro cephalic range (16).

The current theory presently leans towards the overproliferation model in lieu of autism's association with tumor suppressor genes such as *Pten* and *TSC1/2* and other proliferative mutations, while postmortem studies investigating apoptotically-associated molecular pathways have displayed considerable confounds and remain inconclusive (17–21). For example, the Araghi-Niknam and Fatemi (22) and Sheikh et al. (21) studies, both of which found reduction in Bcl-2 and increased expression of p53 in the postmortem brain tissue of autists, make no mention of how their subjects died. And yet, dependent upon the mode of death numerous artifacts can be created in postmortem tissue samples. To illustrate this point, the three common forms of premature death in autistic subjects are seizures, suffocation, and drowning, each of which can promote hypoxia or anoxia in the brain (23). Interestingly, hypoxia has been shown to trigger suppression of Bcl-2 through an NFκB-dependent manner and accumulation of p53—findings which are unaccounted for in the results of the Araghi-Niknam and Fatemi (22) and Sheikh et al. (21) studies (17, 24).

In addition to the aberrant proliferation, abnormalities in differentiation and migration are also common in autism as evidenced by telencephalic heterotopias and dysplasias. Rather than occurring homogeneously across the developing cortical plate, these deviations occur heterogeneously throughout the brain,

(25). Со оглед на врската помеѓу кортикалната дисплазија, хетеротопија и нападите, можно е нивните појави кај аутизмот да се причина за високата стапка на епилепсија (26–28). Додека повеќето истражувачи предвиделе дека епилептиформната активност потекнува од самото хетеротопно и диспластично ткиво, наместо тоа, животинскиот модел на полимикрогирија индуцирана од дисплазија предлага дека соединувањето на нормалното ткиво со малформацијата е всушност седиштето на електрогенезата (29). Спротивно на аутизмот, променливоста на критериумите кај дислексијата во последните неколку декади предизвика потешкотија да се изврши соодветно оценување на неврогените аномалии во истражувањата. Неколку неодамнешни истражувања ја ограничува дијагнозата за оние коишто ги исполнуваат критериумите на сила на фонолошкиот дефицит, додека поодамнешни истражувања кои ги вклучуваа најцитираните посмртни истражувања откриваат или нејасни критериуми за инклузија или основна дијагноза на пошироко нарушување при читање (30–33). Поради тоа, дислексијата која ние денес ја знаеме, а потекнува од процесирање на погрешни зборовни корени, не е иста како и општото нарушување во читањето проучувано во поранешните истражувања, на тој начин правејќи ги бројните студии неспоредливи. Ricketts (34), на пример, забележал дека децата со посиромашни вештини за разбирање, што е спротивно на сиромашното препознавање на зборови кое ја карактеризира дислексијата, се отприлика двапати почеста појава за разлика од самата дислексија. Ова обезбедува хетерогена група на личности кои ултимативно може да се сумираат под една поширока категорија позната како *нарушување во читањето*. За тие студии кои ја вклучија оваа поширока дефиниција, потенцијалната хетерогеност на нивните примероци доведува до значителна забуна. Сепак, може да се сумираат резултатите од некои од построгите истражувања како и да направиме преглед со извесна претпазливост на резултатите кои вклучуваат поблаги критериуми. Со вклучување на строги дијагностички критериуми, нашето истражување забележа разлика во миниколумнарната морфометрија во примарната дислексија, во споредба со контролната група. Во силна контраст на

largely targeting periventricular and subcortical regions, the dentate gyrus within the hippocampus, and the flocculonodular lobe of the cerebellum (25). Given the relationship between the cortical dysplasias, the heterotopias, and the seizures, it is possible that their occurrences in autism are the cause of the high rate of epilepsy (26–28). Significantly, while most researchers have envisioned epileptiform activity arising from the heterotopic and dysplastic tissues themselves, animal models on dysplasia-induced polymicrogyria instead suggests that normal tissues adjacent to the malformation are in fact the seat of epileptogenesis (29).

In contrast to autism, the fluctuation in criteria of dyslexia over the last several decades has made it extremely difficult to adequately assess neurogenic anomalies across research studies. A number of recent studies restrict the diagnosis to those who fulfill the stringent criterion of a phonological deficit, while older studies including the most highly cited of postmortem studies report either vague diagnostic inclusion criteria or base diagnosis on a broader reading deficit (30–33). Therefore, the dyslexia we know today which has roots in faulty speech processing is not the same as the general reading deficit studied in earlier research, making numerous studies incomparable. Ricketts (34), for instance, has noted that children with poor comprehension skills, as opposed to the poor word recognition which typifies dyslexia, are approximately two times more common than dyslexics. This provides a heterogeneous group of individuals who ultimately may be subsumed under the broad category of *Reading Disorder*. For those studies which have utilized this broader definition, the potential heterogeneity of their subject samples leads to considerable confounds.

Nevertheless, we can summarize the findings of some of the more stringent studies and review those studies which utilized more lenient criteria with due caution. Utilizing stringent diagnostic criteria, our own studies have noted differences in the minicolumnar

групата со аутизам, примарната дислексија се манифестира преку зголемена миниколумна ширина, средна пространост на клетките и неуропилна ширина, во споредба со контролната група (10). Исто така беше откриена намалена гирална сложеност, зголемен простор меѓу гирусите и зголемен волумен на корпус калозум кај дислексијата, споредено со двете групи, контролната група и аутистите (9, 14, 35). Во продолжение, дислексијата има намалено фокусирање на волумените кај сивата и белата маса како во левата средина и инфериорниот слепоочен гирус, така и во *arcuate fasciculus*, невообичаена симетрија помеѓу левата и десната *plana temporale* и вкупна редукција во мозочниот волумен (36–39). Овие пронајдоци се придружени од кортикална хетеротопија и дисплазија забележани во состојбата, особено оние во состав на левата хемисфера (31, 32). Како што може да се забележи, епилепсијата е значително поврзана со оваа состојба и може да има слични корени со појавата на хетеротопија и дисплазија (40).

Кај дислексијата, значителен дел на овие ектопични кластери се јавува во состав на молекуларниот слој на неокортексот спротивно на аутизмот кој има склоност кон перивентрикуларна и субкортикална ектопија (25). Можно е овие различни типови на хетеротопии да настанат од различни вродени грешки на кортикогенезата која може да помогне да се одвои и нагласи нивното соодветно потекло. Поради тоа што времето на одржување на пролиферацијата, миграцијата и смртта на клетките се мешавина од автономноста и неавтономноста на клетките, различните хетерохронии во аналогните ткива може да резултираат во различни типови на хетеротопии и дисплазии, како оние што се забележани кај аутизмот и дислексијата (41).

Во состав на таламусот се откриени абнормалности на магноцелуларната патека, визуелна патека која процесира брзи нискоконтрасни визуелни информации, за разлика од бавната висококонтрасна парвоцелуларна патека, каде се најдени неколку разлики (42). Поради овие пронајдоци, во комбинација со други истражувања кои покажаа дека дислектичарите имаат тенденција лошо да ги извршуваат задачите на брзото визуелно процесирање, Livingstone и сор. (42) констатирале дека основниот дефицит во дислексијата

morphometry in primary dyslexia as compared to controls. In stark contrast to our autism group, primary dyslexia displays increased minicolumnar width, mean cell spacing, and neuropil width as compared to controls (10). We have also found reduced gyral complexity, increased gyral window size, and increased corpus callosal volume in dyslexia, compared to both controls and autistics (9, 14, 35). In addition, dyslexics appear to have focal reductions in gray and white matter volumes such as within the left middle and inferior temporal gyri and *arcuate fasciculus*; an unusual symmetry between the left and right *plana temporale*; and an overall reduction in the total brain volume (36–39). These findings are complemented by the cortical heterotopias and dysplasias noted in the condition, particularly those within the left hemisphere (31, 32). As is also seen in autism, epilepsy is significantly associated with the condition and may have similar roots in the occurrence of heterotopias and dysplasias (40).

In dyslexia, a significant portion of these ectopic clusters occurs within the molecular layer of the neocortex in contrast to autism which has a predilection for periventricular and subcortical ectopias (25). It is possible that these different types of heterotopias arise from different inborn errors of corticogenesis which could help differentiate and pinpoint their respective etiologies. Because the timing of proliferation, migration and cell death are a mix of cell autonomous and non-autonomous processes, different heterochronies within analogous tissues may result in different types of heterotopias and dysplasias such as those seen between autism and dyslexia (41). Within the thalamus, abnormalities have been found in the magnocellular pathway, a visual pathway which processes rapid low-contrast visual information, whereas there are few differences noted in the slow high-contrast parvocellular pathway (42). Because of these findings, in combination with other works which have shown that dyslexics tend to perform poorly on tasks of rapid visual

не лежи во состав на дадените сензорни модалитети, туку во брзото процесирање на информацијата чии корени се наоѓаат во таламусот. Сепак, Galaburda (43) во надежен животински модел прикажа дека неокортекните аномалии (на пр.: ектопија, микрогири) ги истакнуваат оние на таламусот во пирамидален модел. Ramus (44) исто така тврди дека, додека други симптоми може да бидат споредни на состојбата, како што се абнормалностите во визуелното и сензорно-моторното процесирање, во литературата постои образложение дека дефицитот на фонолошкото декодирање што ја дефинира оваа состојба е примарната причина кај нарушувањето во читањето.

Спротивно и на аутизмот и на дислексијата, малку внимание е посветено на хиперлексичниот мозок. До денес не постојат посмртни истражувања, а малкуте истражувања на функционална визуелизација се фокусираат на екстремно малиот број на пациенти. На пример, Turkeltaub и сор. (45) проучувале 9-годишно момче каде откриле зголемена активација на левиот инфериорен фронтален, левиот супериорен темпорален и десниот инфериорен темпорален гирус. Од овие резултати истражувачите заклучија дека ранозрелоста во читањето настанува преку засилена активација и на двата - левиот и десниот визуелен систем. Tirosh & Canby (46) во нивното мало истражување, исто така утврдиле дека две од пет хиперлексични деца аутисти во експерименталната група се макроцефални. Едно од тие две деца имало брат/сестра со хиперлексија кој/а не била вклучен/а во истражувањето, појава која сугерира потенцијална наследност.

Најголемиот број истражувања за хиперлексијата се фокусираат на нејзината коморбидност со аутизмот. Всушност, засиленото препознавање на зборови и сиромашното разбирање што е типично за многу форми на хиперлексија се исто така доминантни трендови кај аутизмот, иако не сите аутисти кои покажуваат капацитет на суперлативно препознавање на зборови, би се обележале како хиперлектични, и исто така, не сите хиперлектичари ги исполнуваат критериумите за аутизам (47). Слично на ова Frith и Snowling (48) констатираат: дислектичарите читаат за значење, аутистите за звуци.

processing, Livingstone et al. (42) have proposed that the fundamental underlying deficit in dyslexia lies not within a given sensory modality but with the rapid processing of information which bears its roots within the thalamus. However, Galaburda (43) has shown in a promising animal model that the neocortical anomalies (e.g.: ectopias, microgyri) appear to promote the thalamic ones in a top-down model of thalamic pruning. Ramus (44) likewise argues that while other symptoms may be secondary to the condition, such as abnormalities in visual and sensory-motor processing, the literature suggests that deficits in phonological decoding are the primary cause in the reading impairment which defines the condition.

In contrast to both autism and dyslexia, little work has been performed on the hyperlexic brain. No postmortem work has been performed to date, and the few functional imaging studies that exist, focus on extremely small numbers of patients. For instance, Turkeltaub et al. (45) studied a 9-year-old hyperlexic boy finding increased activation of the left inferior frontal, left superior temporal, and right inferior temporal gyri. From these results, the researchers concluded that reading precocity occurs via enhanced activation of both the left auditory and right visual systems. Tirosh & Canby (46) in their small study also found that two of the five hyperlexic autistic children in the experimental group were macrocephalic. One of those two children had a sibling with hyperlexia which was not included in the study, an occurrence suggesting potential heritability.

The majority of research on hyperlexia focuses on its comorbidity with autism. In fact, the enhanced word recognition and poverty of comprehension which typify many forms of hyperlexia are also the predominant trends in autism, although not all autistics exhibit such superlative word recognition capacity as to be labeled hyperlexic and likewise not all hyperlexics fulfill the criteria for autism (47). As Frith and Snowling (48)

Додека ниската конективност на долго влакнестите трактови кај аутизмот може да придонесе за слабо разбирање при читањето кај хиперлексичните и типичните аутисти, просечната и натпросечната фонолошка вештина може да се јави поради локалната прекумерна конективност (8). Како поврзан пример, синестезијата е почеста кај аутизмот отколку кај генералната популација; од неодамна е утврдено дека капацитетот кој е основа на графемата на синестезијата во боја, е поврзан со поголема конективност во инфериорниот темпорален кортекс (49). Би очекувале слични откритија во релевантни области кај хиперлектичниот мозок, на пр. локална прекумерна конективност. Се надеваме дека идни истражувања ќе бидат во состојба да ја истражуваат оваа претпоставка.

Врската помеѓу аутизмот и дислексијата, се поклопува и е дихотомна. Дислексијата може да биде споредна појава кај аутизмот, додека примарната дислексија покажува церебрална морфолошка антипода за разлика од претходната. Во меѓувреме, хиперлексијата се манифестира преку силни сличности со аутизмот и многу често може да биде коморбидна со него. Иако хиперлексијата е често сметана како суперспособност, често се појавува заедно со некаква форма на потешкотија во читањето. И всушност, нарушувањата во читањето често се наоѓаат и кај другите членови од семејството (5, 50). Вгнездувањето на овие состојби многу веројатно претставува момент кога општоприфатеното однесување се поклопува со двете антиподни морфологии. И поради тоа, со цел да се одреди дали тоа се случува, многу е важно нашите дефиниции во истражувањето да бидат прецизни и конзистентни.

Проблем и дефиниции

Frith и Happé (51) констатираат дека „чистите“ случаи на развојни нарушувања каде постои само една единствена состојба, се ретки. Наместо тоа, паралелната појава на невро-развојните нарушувања е честа и е дел од поголема динамика на примарната состојба. Како што е дискутирано, аутизмот може да биде коморбиден или со хиперлексијата или со дислексијата (7, 34).

Од карактеризацијата во 1940-тата па нава-

have suggested: dyslexics read for meaning, autistics read for sound.

While the under connectivity in long-range fiber tracts in autism may underlie poor reading comprehension in hyperlexic and typical autism, average-to-above-average phonological skill may be due to local over connectivity (8). As a related example, synaesthesia is more common in autistics than in the general population; it has recently been found that the capacity which underlies grapheme-color synaesthesia is related to greater connectivity in the inferior temporal cortex (49). We would expect similar findings in relevant areas within the hyperlexic brain, i.e., local over connectivity. Hopefully, future research will be able to explore this prediction.

The relationship between autism and dyslexia is both an overlapping and dichotomous one. Dyslexia can be secondary to autism, while primary dyslexia exhibits cerebral morphology antipodal to the former. Meanwhile, hyperlexia presents with striking similarities to autism and may frequently be comorbid with the same. Although hyperlexia is often regarded as a super ability, it usually co-occurs with some form of reading deficit. And in fact, reading disorders are often found also in close family members (5, 50). The imbrication with which these conditions present likely represents the point at which a common behavior overlaps two antipodal morphologies. Therefore, in order to determine whether this is the case, it is imperative that our definitions in the research are precise and consistent.

Problem and Definitions

Frith and Happé (51) have suggested that “pure” cases of developmental disorders in which only a single condition exists are rare. Instead, co-occurring neurodevelopmental disorders are both common and part of the larger dynamic of the primary condition. As discussed, autism can be comorbid with either hyperlexia or dyslexia (7, 34).

Since its characterization in the 1940s, the

му, дефиницијата за аутизам не се промени значително. Иако ние сега имаме поширока шема која вклучува високофункционални и нискофункционални индивидуи за разлика од тоа што Kanner првично дијагностицирал, дефинирањето на аутизмот од страна на неговите социјални и јазични недостатоци или повторливи манири, нема значително еволуирано. Бидејќи сè уште е тешко да се идентификуваат веродостојни биомаркери или општи макроскопски/микроскопски корелации кои се соодветни низ хетерогените состојби до денес, ние сме присилени да се потпираме на бихејвиоралните конструкти. Нашите сопствени истражувања врз миниколумнарна морфометрија открија дека значителен број случаи на аутизам пројавуваат редуцирани број на клетки, големина на миниколумните и ширина на неуропилот. Сепак, ова е групна анализа и ја одразуваат голем број на трендови, така што може малку да се каже за одделни случаи.

За жал, историјата на дислексијата се соочува со поголеми проблеми, не само поради тоа што невноразвојниот услов е претставен од драстично поедноставена листа на критериуми, но и поради тоа што таа дефиниција се променува со текот на времето и сè уште е во флукс (види подолу за АПА тековниот предлог за „*Специфичните нарушувања во учењето*“). Затоа што многу патолошки однесувања се потпираат врз континуум со нормалноста, бихејвиоралните дефиниции се чинат дека се релативно произволни, што значи, за да се променат суштински истите, истражувањето и здравствената грижа стануваат особено тешки, исто како целене кон подвижна мета. Тековното истражување покажува дека иако дислексијата се манифестира преку тешкотија во читањето, во суштина може да постојат основни разлики во тоа како звучи говорот кај дислектичарите. Ова растројство може да го наруши когнитивниот превод на визуелните зборовни симболи во репрезентативни значајни звуци. Како што предлага Snowling (52), ова е поради „основниот недостаток на говорна перцепција, произведување на говор или привремено процесирање [и дека овие луѓе] имаат тешкотии пред сè во формирањето, а подоцна и пристапувањето до соодветни фонолошки творби“. Бројни истражувања открија

definition of autism has not changed considerably. Although we now have a broader schema which includes higher-functioning and lower-functioning individuals than Kanner would have originally diagnosed, defining autism by its social and language deficits and its restricted or repetitive mannerisms has not evolved considerably. Science still struggles to identify a reliable biomarker or common macroscopic/microscopic correlates which are consistent across the heterogeneous conditions; to date, however, we are forced to rely on behavioral constructs. Our own studies on minicolumnar morphometry reveal that a significant portion of cases of autism exhibit reduced cell size, minicolumnar size, and neuropil width; however, this is a group analysis and reflects larger trends and can say little of individual cases.

Unfortunately, the history of dyslexia is plagued by greater problems—not solely because this neurodevelopmental condition is represented by a drastically simplified criteria list, but because that definition has changed over time and is still in a fluctuation state (see below for the APA’s current proposal for “*Specific Learning Disorder*”). Because many pathological behaviors rely on a continuum with normality, behavioral definitions tend to be relatively arbitrary and thus to alter them so fundamentally makes research and health care extraordinarily difficult, akin to hitting a moving target. Current research suggests that while dyslexia may reveal itself through its deficits in reading, at its core may be underlying differences in how dyslexics’ process speech sounds; this disruption may subsequently disturb the cognitive translation of visual word symbols into representative and meaningful sounds. As Snowling (52) suggests, this is due to “basic deficits in speech perception, speech production, or temporal processing [and that these people] have difficulties first in establishing, and later in accessing adequate phonological rep-

дека новороденчињата со ризик кои потекнуваат од мултиплекс дислексични семејства покажуваат абнормални говорни процесирања дури и пред да научат да зборуваат (53–55). Во продолжение, во функционално прикажани студии за дислексијата, дислектичарите покажуваат споредбено намалена активација во областите од говорното процесирање во левата хемисфера, со длабоко нарушување на мултиполарната интеграција за време на фонолошки задачи кои вклучуваат внатрешен говор (56). Истражувањата пронашле површен а сепак траен дефицит на фонолошко процесирање кај адолесценти и младинци кои еднаш ја примиле дијагнозата, но повеќе не се квалификувани (56, 57).

Хиперлексијата исто така имаше удел и во дилемата за дефиниции. Во еден момент таа се сметаше за недостаток поврзан со невро-развојните состојби. Со текот на времето таа не беше повеќе сметана за недостаток, туку супер или ненормална способност. Сега се смета за комбинација од недостатоци (сиромашно разбирање во читањето) и способност (добро до одлично препознавање на зборовите) - или во случајот на „невротипичните“ индивидуи, не постои воопшто недостаток (4, 6, 50). Во продолжение, постојат многу дебати дали хиперлексијата е сама по себе АСН, иако Treffert (6) го има нагласено тоа, предлагајќи дека додека два од три типови хиперлексија се поврзани со аутистичните однесувања, третата група не се смета во или блиску до спектарот. Оваа последна група, сепак е често прецизна и светла, и ако се земе предвид врската, се појавува со зголемен волумен на сива и бела маса, овие невротипични деца може да делат аспекти на церебрална морфологија заедно со аутизмот (58).

Два проблема кои повлекуваат истражувања во областа на нарушување во читањето се: 1) недостаток на согласен договор при што се дефинираат различните нарушувања во читањето и 2) специфично сиромашни критериуми. Во однос на претходниот проблем, дефинициите на дислексија се менуваат од публикации до публикации. Додека многу истражувачи ја дефинираат дислексијата како дефицит од фонолошко потекло, тековни ревизии на Прирачникот за статистика и дија-

resentations”. Numerous studies have found that at-risk infants from multiplex dyslexic families exhibit abnormal speech processing even prior to language acquisition (53–55). Additionally, in functional imaging studies dyslexics show comparatively decreased activation in speech processing areas in the left hemisphere, with a poignant dysregulation of multimodal integration during phonological tasks involving inner speech (56). Studies have also found subtle yet enduring deficits in phonological processing in adolescents and young adults who once received the diagnosis but were no longer qualified (56, 57).

Hyperlexia has also had its share of definitional dilemmas. At one point it was considered a disability associated with neurodevelopmental conditions; eventually it was no longer a disability but a super- or savant ability; and now it is considered a combination of disability (poor reading comprehension) and ability (good-to-excellent word recognition)—or in the case of “neurotypical” individuals, no disability at all (4, 6, 50). In addition, there has been much debate as to whether hyperlexia is by itself an ASC, although Treffert (6) has addressed this, suggesting that while two of the three types of hyperlexia are associated with autistic or autistic-like behaviors, the third group is not considered on or near the spectrum. This final group, however, is often precocious and bright, and given the relationship intelligence appears to have with increased gray and white matter volumes, these neuro-typical children may share aspects of cerebral morphology in common with autism (58).

Two problems which have triggered a reading disorder research are: 1) lack of consistent agreement in what defines the various reading disorders and 2) poor criteria specificity. In regards to the former issue, definitions of dyslexia have varied from publication to publication. While many researchers have defined dyslexia as a deficit of phonological origin, current revisions for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

гностика на менталните растројства (ПСДМР) ќе го промени терминот *нарушување во читањето* во поголема категорија на *специфични нарушувања во читањето* што симулирано вклучува и други нарушувања во читањето (59). Додека ние ја разбираме желбата за едноставност, прекумерно инклузивната дефиниција на *специфични нарушувања во читањето* ги опфаќа сите различни недостатоци во читањето земени предвид од страна на многу истражувачи и стручни лица, кои опфаќаат од потешкотии при фонолошкото декодирање (понизок ред) до општо разбирање на прочитаното (висок ред), правејќи го третманот на овие состојби потешок. На пример, дете со недостаток при општото разбирање на читањето може да нема придобивки од некоја интервенција како детето со дислексија. Во продолжение, истражувањата укажуваат дека недостатоците во општото разбирање на читањето се почести кај децата од училишна возраст за разлика од класичната дислексија (60, **Error! Reference source not found.**). Меѓутоа, според предложените DSM-5 критериуми, критериумот *специфично нарушување во читањето* ќе биде дефиниран како (59):

Историја на моментална презентација на упорни потешкотии при учењето на читање, пишување, аритметика или математички логички вештини за време на формално образование (на пр., за време на развојниот период). Поединецот мора да има најмалку една од следните појави:

1. Неточно или бавно и напорно читање на зборови;
2. Тешко разбирање на значењето на тоа што е прочитано (на пр.: може да го прочита текстот но да не го разбира пасусот, врската, влијанието или подлабоките значења на тоа што е прочитано);
3. Сиромашно спелување (на пр.: може да додава, испушта или заменува вокали или консонанти);
4. Сиромашно напишано изразување (на пр.: прави повеќекратни граматички грешки во состав на реченицата, недостиг на концизност во писменото изразување на идеите, слаба организација на параграфите, или исклучително слаб ракопис);
5. Потешкотии при помнењето факти и броеви;
6. Неточна или бавна аритметичка калкулација;
7. Неефективна или неточна математичка логика;

(DSM) will be collapsing the term “*Reading Disorder*” into the larger category of “*Specific Learning Disability*” which will simultaneously include other reading disorders (59). While we understand the desire for simplicity, the over-inclusive definition of “*Specific Learning Disorder*” utilized will subsume what many researchers and clinicians consider a variety of reading deficits, ranging from difficulties in phonological decoding (lower order) to general reading comprehension (higher order), making treatment of these conditions more difficult. A child, for instance, with a deficit in general reading comprehension may not benefit from the same intervention as one with classic dyslexia. In addition, research suggests that deficits in general reading comprehension are more common in school age children than is classic dyslexia (60, **Error! Reference source not found.**). Nevertheless, according to the proposed DSM-5 criteria, criterion A of Specific Learning Disorder will now be defined as (59):

History or current presentation of persistent difficulties in the acquisition of reading, writing, arithmetic, or mathematical reasoning skills during the formal years of schooling (i.e., during the developmental period). The individual must have at least one of the following:

1. Inaccurate or slow and effortful word reading;
2. Difficulty understanding the meaning of what is read (e.g., may read text accurately but not understand the sequence, relationships, inferences, or deeper meanings of what is read);
3. Poor spelling (e.g., may add, omit, or substitute vowels or consonants);
4. Poor written expression (e.g., makes multiple grammatical or punctuation errors within sentences, written expression of ideas lack clarity, poor paragraph organization, or excessively poor handwriting);
5. Difficulties remembering number facts;
6. Inaccurate or slow arithmetic calculation
7. Ineffective or inaccurate mathematical reasoning;

8. Избегнување на активности кои бараат читање, спелување, пишување или аритметика.

Ние предлагаме АПА за вклучување на лошо разбирање на прочитаното во состав на новата листа со критериуми којашто најверојатно ќе доведе до поголема специфичност, за разлика од претходните критериуми на Нарушувања во читањето. Сепак, инклузијата на неколку етиолошки различни нарушувања во читањето под еден ист наслов може да продолжи да промовира забуни исти како и претходно. Иако критериумите се сега разделени, оваа нова дефиниција сепак ја замаглува линијата помеѓу нарушувањето на разбирањето при читање и класичната дислексија, преку нивното вклучување под истата дијагноза. За жал, не само што дијагнозата и третманот остануваат комплексни, може да продолжи да докажува предизвик при проучувањето на етиолошките механизми на оваа хетерогена група на состојби, поради што структурните и посмртните истражувања сè уште предлагаат дивергентни морфологии на различните нарушувања во читањето, како што прикажува и нашиот преглед на посмртната и литературата за невровизуелизација, наместо тие да се подведат под иста категорија, ние би предложили нивно раздвојување. На овој начин различните нарушувања во читањето ќе бидат проучувани поодделно, повторната појава на секундарна дислексија со аутизам би била раздвоена од примарната дислексија и начините на третирање би биле подобро проучувани за да се справат со основните недостатоци, на пр., разбирањето на прочитаното наспроти препознавањето на зборови. Оттука, ние би биле подобро подготвени да им помогнеме на поединци да ги подобрат своите вештини за читање преку прецизно создадени програми и истражувања, а истражувањата за етиологијата не би се побивале преку образложението дека вклучуваат претерана хетерогеност во состав на нивните примероци.

Референци/ References

1. Kretschmer E. Physique and character. London: Kegan Paul, Trench and Trubner; 1925.
2. Ssucharewa GE. Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter. (Part 2 of 2). Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie 1926; 60:235–261.
3. Hinshelwood J. Congenital word-blindness. Oxford: Lewis; 1917.
4. Silberberg NE, Silberberg MC. Hyperlexia: Specific word recognition skills in young children. Exceptional Child 1967; 34:41–42.

8. Avoidance of activities requiring reading, spelling, writing, or arithmetics.

We commend the APA for including poor reading comprehension within the new criteria list, which will hopefully lend greater specificity than the previous criteria of *Reading Disorder*. However, the inclusion of several etiologically different reading disorders under a single heading may continue to promote similar confusions as before. Though the criteria are now separated, this new definition still blurs the line between a disorder of reading comprehension and classic dyslexia by subsuming them under the same diagnosis. Unfortunately, not only will diagnosis and treatment remain complex, it may continue to prove a challenge in studying etiological mechanisms of this heterogeneous group of conditions. Because structural and postmortem research already suggests divergent morphologies of the various reading disorders as our review of the postmortem and neuro-imaging literature illustrates, we would propose their separation rather than lump them under a single umbrella category. In this way, different reading disorders will be studied separately, the co-occurrence of secondary dyslexia with autism would be separated from primary dyslexia, and treatment modalities would be better suited to deal with the underlying deficits, e.g., reading comprehension versus word recognition. Thus, we would be better equipped to help deficient individuals improve their reading skills with precisely tailored programs, and research will not confound the study of etiology by including excessive heterogeneity within their samples.

5. Healy JM, Aram DM, Horwitz SJ, Kessler JW. A study of hyperlexia. *Brain and Language* 1982; 17:1–23.
6. Treffert D. Hyperlexia III: Separating ‘autistic-like’ behaviors from autistic disorder; Assessing children who read early or speak late. *Wisconsin Medical Journal* 2011; 110:281–286.
7. Grigorenko EL, Klin A, Pauls DL, Senft R, Hooper C, Volkmar F. A descriptive study of hyperlexia in a clinically referred sample of children with developmental delays. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2002; 32:3–12.
8. Williams EL, Casanova MF. Autism and dyslexia: A spectrum of cognitive styles as defined by minicolumnar morphometry. *Medical Hypotheses* 2010; 74:59–62.
9. Williams EL, El-Baz A, Nitzken M, Switala AE, Casanova MF. Spherical harmonic analysis of cortical complexity in autism and dyslexia. *Translational Neuroscience* 2012; 3:36–40.
10. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Cohen M, Switala AE, Roy EL. (2002). Minicolumnar pathology in dyslexia. *Annals of Neurology* 2002; 52:108–110.
11. Rakic P. Radial unit hypothesis of neocortical expansion. *Novartis Foundation Symposium* 2000; 228:30–42.
12. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: A review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005; 23:183–187.
13. Casanova MF. The neuropathology of autism. *Brain Pathology* 2007; 17:422–433.
14. Casanova MF, El-Baz A, Elnakib A, et al. Corpus callosum shape analysis with application to dyslexia. *Translational Neuroscience* 2010; 1:124–130.
15. Casanova MF, El-Baz A, Mott M, et al. Reduced gyral window and corpus callosum size in autism: Possible macroscopic correlates of a minicolumnopathy. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2009; 39:751–764.
16. Nordahl CW, Bauman M, Braunschweig D, et al. The presence of specific maternal IgG antibodies is associated with abnormal brain enlargement in ASD and in nonhuman primate model of ASD. *IMFAR Program Book and Abstracts* [Online]. 2012 [Cited 2012 Jun 7]. Available from: <http://imfar.confex.com/imfar/2012/webprogram/Paper11097.html>.
17. Graeber TG, Peterson JF, Tsai M, Monica K, Fornace AJ Jr, Giaccia AJ. Hypoxia induces accumulation of p53 protein, but activation of a G1-phase checkpoint by low-oxygen conditions is independent of p53 status. *Molecular and Cellular Biology* 1994; 14:6264–6277.
18. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Child Neurology* 2004; 19:675–679.
19. Luo Y, Shan G, Guo W, et al. Fragile X mental retardation protein regulates proliferation and differentiation of adult neural stem/progenitor cells. *PLoS Genetics* 2010; 6:e1000898.
20. McBride KL, Varga EA, Pastore MT, et al. Confirmation of study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Research* 2010; 3:137–141.
21. Sheikh AM, Malik M, Wen G, et al. BDNF-Akt-Bcl2 antiapoptotic signaling pathway is compromised in the brain of autistic subjects. *Journal of Neuroscience Research* 2010; 88:2641–2647.
22. Araghi-Niknam M, Fatemi SH. (2003). Levels of Bcl-2 and P53 are altered in superior frontal and cerebellar cortices of autistic subjects. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2003; 23:945–952.
23. Shavelle RM, Strauss DJ, Pickett J. Causes of death in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2001; 31:569–576.
24. Matsushita H, Morishita R, Nata T, et al. Hypoxia-induced endothelial apoptosis through nuclear factor-kappaB (NF-kappaB)-mediated bcl-2 suppression: In vivo evidence of the importance of NF-kappaB in endothelial cell regulation. *Circulation Research* 2000; 86:974–981.

25. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: Defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathologica* 2010; 119:755–770.
26. Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994; 44:51–55.
27. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour, and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118:629–660.
28. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology* 2002; 1:352–358.
29. Jacobs KM, Hwang BJ, Prince DA. Focal epileptogenesis in a rat model of polymicrogyria. *Journal of Neurophysiology* 1999; 81:159–173.
30. Galaburda AM, Kemper TL. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: A case study. *Annals of Neurology* 1979; 6:94–100.
31. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: Four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of Neurology* 1985; 18:222–233.
32. Humphreys P, Kaufmann WE, Galaburda AM. Developmental dyslexia in women: Neuropathological findings in three patients. *Annals of Neurology* 1990; 28:727–738.
33. Vinckenbosch E, Robichon F, Eliez S. Gray matter alteration in dyslexia: Converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel MRI analyses. *Neuropsychologia* 2005; 43:324–331.
34. Ricketts J. Research review: Reading comprehension in developmental disorders of language and communication. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2011; 52:1111–1123.
35. Casanova MF, El-Baz A, Giedd J, Rumsey JM, Switala A. Increased white matter gyral depth in dyslexia: Implications for corticocortical connectivity. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2009; 40:21–29.
36. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Archives of Neurology* 1990; 47:919–926.
37. Brambati SM, Termine C, Ruffino M, et al. Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology* 2004; 63:742–745.
38. Casanova MF, Araque J, Giedd J, Rumsey JM. Reduced brain size and gyrification in the brains of dyslexic patients. *Journal of Child Neurology* 2004; 19:275–281.
39. Silani G, Frith U, Demonet JF, et al. Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: A voxel based morphometry study. *Brain* 2005; 128:2453–2461.
40. Schachter S, Galaburda AM, Ransil BJ. A history of dyslexia in patients with epilepsy: Clinical associations. *Journal of Epilepsy* 1993; 6:267–271.
41. Wilson GN. Heterochrony and human malformation. *American Journal of Medical Genetics* 1988; 29:311–321.
42. Livingstone MS, Rosen GD, Drislane FW, Galaburda AM. Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991; 88:7943–7947.
43. Galaburda AM. Developmental dyslexia: A multilevel syndrome. *Dyslexia* 1999; 5:183–191.
44. Ramus F. Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *TRENDS in Neurosciences* 2004; 27:720–726.
45. Turkeltaub PE, Flowers DL, Verbalis A, Miranda M, Gareau L, Eden GF. The neural basis of hyperlexic reading: An fMRI case study. *Neuron* 2004; 41:11–25.
46. Tirosh E, Canby J. Autism with hyperlexia: A distinct syndrome? *American Journal of Mental Retardation* 1993; 98:84–92.
47. Nation K, Clarke P, Wright B, Williams C. Patterns of reading ability in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2006; 36:911–919.

48. Frith U, Snowling M. Reading for meaning and reading for sound in autistic and dyslexic children. *British Journal of Developmental Psychology* 1983; 1:329–342.
49. Rouw R, Scholte HS. Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nature Neuroscience* 2007; 10:792–797.
50. Grigorenko EL, Klin A, Volkmar F. Annotation: Hyperlexia: Disability or superability? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2003; 44:1079–1091.
51. Frith U, Happé F. Why specific developmental disorders are not specific: On-line and developmental effects in autism and dyslexia. *Developmental Science* 1998; 1:267–272.
52. Snowling M. Dyslexia as a phonological deficit: Evidence and implications. *Child and Adolescent Mental Health* 1998; 3:4–11.
53. Leppänen PH, Richardson U, Pikko E, et al. Brain responses to changes in speech sound durations differ between infants with and without familial risk for dyslexia. *Developmental Neuropsychology* 2002; 22:407–422.
54. Richardson U, Leppänen PHT, Leiwo M, Lyytinen H. Speech perception of infants with high familial risk for dyslexia differ at the age of 6 months. *Developmental Neuropsychology* 2003; 23:385–397.
55. Lyytinen H, Aro M, Eklund K, et al. The development of children at familial risk for dyslexia: Birth to early school age. *Annals of Dyslexia* 2004; 54:184–220.
56. Paulesu E, Frith U, Snowling M, et al. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain* 1996; 119:143–158.
57. Gallagher A, Laxon V, Armstrong E, Frith U. Phonological difficulties in high-functioning dyslexics. *Reading and Writing* 1996; 8:499–509.
58. Narr KL, Woods RP, Thompson PM, et al. Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cerebral Cortex* 2007; 17:2163–2171.
59. American Psychiatric Association. Proposed revision: A 08 Specific Learning Disorder. DSM-5 development [Online]. 2012 [Cited 2012 Jun 9]. Available from: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=429>.
60. Hulme C, Snowling MJ. Disorders of language, learning and cognition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
61. Nation K, Cooksey J, Taylor J, Bishop D. A longitudinal investigation of the language and reading skills in children with reading comprehension impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010; 51: 1031–1039.