

Badania morfometryczne oparte o pomiar voksela (*voxel based morphometry*) u nastolatków z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Voxel-based morphometry in adolescents with autism spectrum disorder

Anita Bryńska¹, Tomasz Wolak², Patrycja Naumczyk²,
Tomasz Srebnicki¹, Tomasz Wolańczyk¹

¹Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu

Summary

Aim. The aim of this article is to evaluate changes in the grey matter volume using the VBM method in a group of adolescents with ASD who met the criteria for Asperger syndrome.

Material and methods. Voxel-based morphometry (VBM) was performed in 37 male adolescents, aged 12 to 19 ($M = 14.3 \pm 2.0$), with autism spectrum disorder who met the DSM-IV-TR criteria for Asperger syndrome and 15 neurotypical adolescents matched by age. Significance was set at $p < 0.05$ with FWE (family-wise error) correction and $p < 0.007$ without FWE correction.

Results. The decrease in the volume of grey matter was observed in ASD group including the pre – and postcentral gyrus, the superior and middle frontal gyrus, the inferior and superior parietal lobule, the precuneus, the anterior and posterior cingulate cortex, the fusiform gyrus, the parahippocampal gyrus, the lingual gyrus, the middle occipital region, the cuneus and the angular gyrus, the regions of calcarine sulcus, and the cerebellum. The majority of changes were localized bilaterally.

Conclusions. The decrease in the volume of grey matter observed in ASD group, which can be functionally related to the characteristics of deficits observed in autism spectrum disorder, highlights the role of abnormal organization of numerous CNS structures in the genesis of symptoms observed in cognitive and behavioral domains.

Słowa kluczowe: zaburzenia ze spektrum autyzmu, voxel-based morphometry, struktura OUN

Key words: autism spectrum disorder, voxel-based morphometry, CNS structure

Wstęp

Etiopatogeneza zaburzeń ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorders*; ASD), charakteryzujących się deficytami w zakresie komunikacji społecznej oraz ograniczonymi i powtarzalnymi wzorcami zachowań, a także przewlekłym przebiegiem [1], wciąż pozostaje nie do końca wyjaśniona. Przeprowadzone w ciągu wielu lat badania neuroobrazowe i histopatologiczne dokumentują nieprawidłowości budowy OUN, w tym dotyczące objętości istoty szarej i białej [2, 3]. W badaniach morfometrycznych i wolumentrycznych opartych na pomiarze voksela (*voxel based morphometry*; VBM) nie dokonuje się typowania określonych obszarów poddawanych ocenie (tzw. *region of interest*; ROI), ale wykorzystuje technikę całkowicie automatyczną, dostarczającą informacji na temat nieprawidłowości w obrębie istoty szarej i białej w całym mózgu, bez hipotetycznych założeń co do ewentualnych lokalizacji [4].

Mimo wielu badań wykorzystujących metodę VBM do obrazowania nieprawidłowej budowy OUN w grupach osób z ASD nie udało się ustalić wspólnego stanowiska co do charakterystycznych lokalizacji. Uzyskane wyniki są niespójne, a niekiedy nawet sprzeczne. Powtarzalną obserwacją są zmiany w zakresie objętości istoty szarej w kilku regionach mózgu zaangażowanych w funkcje społeczne, językowe i wykonawcze, m.in. w obszarach przedczołowych, skroniowo-ciemieniowych, prążkowiu, rejonach limbicznych i mózdzku [3, 5]. Co ważne, ustalenia te nie są zgodne w odniesieniu do kierunku różnic – w niektórych badaniach stwierdzono wzrost objętości istoty szarej lub grubości kory [6–8], podczas gdy w innych zmniejszenie tych parametrów w odniesieniu do osób z ASD [9–11] lub brak różnic [12, 13].

Próby uporządkowania rezultatów podejmowane przez twórców metaanaliz realizowanych z wykorzystaniem metod szacowania prawdopodobieństwa (*activation likelihood estimation*; ALE) jak do tej pory również nie przyniosły ostatecznych rozstrzygnięć, co podkreślają sami autorzy. Według Cauda i wsp. [2] dane wskazujące na obszary istotnego zwiększenia objętości istoty szarej w ASD dotyczą obustronnie mózdzku, środkowego zakrętu skroniowego, prawostronnie przedniej kory obręczy, głowy jądra ogoniastego, wyspy, zakrętu wrzecionowatego, przedklinka i tylnej kory obręczy oraz lewego zakrętu językowego. Z drugiej strony zmniejszenie objętości istoty szarej obserwowane jest powtarzalnie obustronnie w migdałku mózdzku, dolnym płaciku ciemieniowym, prawym jądrze migdałowatym, wyspie, środkowym zakręcie skroniowym, ogonie jądra ogoniastego, przedklinku i lewym zakręcie przedśrodkowym. Z kolei Nickl-Jockschat i wsp. [3] wytypowali kilka obszarów, w zakresie których stwierdzono istotne zbieżności dla opisywanych w badaniach VBM wyników, w tym: 1. rozległy obszar obejmujący boczne rejonu potyliczne (połączenie bruzdy potylicznej bocznej i bruzdy skroniowej dolnej), 2. obszar wokół bruzdy środkowej (część górna lewostronnie), 3. obszar obejmujący środkowe rejonu prawego płata skroniowego, 4. jądra podstawne (głowa prawego jądra ogoniastego i skorupa lewego jądra ogoniastego), 5. rejon wyspy i prawego wieczka ciemieniowego. W szczegółowych analizach dotyczących zwiększenia lub zmniejszenia objętości istoty szarej wykazano, że mniejsza objętość w grupach z ASD dotyczyła skorupy lewego i prawego jądra ogoniastego, obustronnie robaka mózdzku, lewego hipokampa/jądra migdałowa-

tęgo, lewego wieczka ciemieniowego, lewej górnej okolicy wokół bruzdy środkowej, prawego środkowego zakrętu skroniowego i zakrętu przedśrodkowego lewostronnie. Zwiększenie objętości dotyczyło natomiast prawego i lewego obszaru skroniowo-potylicznego, prawego przedklinka, prawostronnie i lewostronnie mózdzku, okolic prawego zakrętu językowatego i prawego dolnego zakrętu potylicznego. Osobnym zagadnieniem, słabo zbadanym, jest związek zmian w zakresie grubości i objętości kory z nasileniem objawów ASD lub wiekiem badanych – Ecker i wsp. [14] stwierdzili, że zmiany zlokalizowane głównie w rejonie czołowym i skroniowym korelowały istotnie z nasileniem objawów, natomiast DeRamus i Kana [15] wykazali związane z wiekiem zmniejszenie objętości istoty szarej w ciemieniowych i dolnych obszarach skroniowych oraz zwiększenie objętości w okolicach czołowych i przednioskroniowych.

W celu uporządkowania powyższych obserwacji, potwierdzających dużą złożoność zaburzeń ze spektrum autyzmu jako zaburzeń neurorozwojowych, część badaczy zaproponowała powiązanie nieprawidłowości strukturalnych OUN w ASD z hipotezą „mózgu społecznego”. Czerpiąc z wyników badań, sugerowano, że zmiany morfometryczne dotyczą przede wszystkim obszarów obejmujących jądra migdałowe (powiązane z przetwarzaniem emocji), górną bruzdę skroniową i zakręt wrzecionowaty (odpowiedzialne za percepcję i rozpoznawanie twarzy), korę oczodołowo-czołową i zakręt czołowy górny (funkcje związane z teorią umysłu) [16, 17]. Niestety sama hipoteza mózgu społecznego była tworzona nie w oparciu o rzeczywiste lokalizacje OUN, ale na podstawie założeń teoretycznych, odnoszących się do wybrania obszarów, którym przypisywane jest prawdopodobne zaangażowanie w deficyty charakterystyczne dla ASD.

Zastosowanie nowatorskiego podejścia do analizowania wyników badań morfometrycznych zaproponowali Grecucci i wsp. [18]. Metoda *source-based morphometry* (SBM) pozwoliła tej grupie badaczy na wykrycie rozległej sieci obejmującej obszary mózgu, dla których stwierdzono funkcjonalne i strukturalne nieprawidłowości w poprzednich badaniach [3, 5, 14, 19, 20] (tzw. sieć strukturalna specyficzna dla autyzmu – *autism-specific structural network*; ASN). Zaliczono do niej rozległe obszary płatów skroniowych, w tym dolnych, środkowych i górnych bruzd skroniowych, zakręt wrzecionowaty, zakręt parahipokampalny, górny i dolny zakręt czołowy, zakręt przedśrodkowy oraz mózdzek. Wykazano, że zmiany strukturalne stwierdzane w obrębie sieci ASN istotnie korelują z nasileniem deficytów behawioralnych w ASD.

Powyższe obserwacje i ich dotychczasowe niespójne wyniki uzasadniają kontynuowanie badań morfometrycznych w grupach osób z ASD o zróżnicowanym nasileniu podstawowych deficytów.

Celem badania była ocena zmian w zakresie objętości istoty szarej za pomocą metody VBM w grupie adolescentów z ASD, spełniających kryteria dla zespołu Aspergera.

Material

Ocenianą grupę stanowiło 63 nastolatków płci męskiej, w wieku od 12 do 19 lat – 42 nastolatków z ASD oraz 21 nastolatków w grupie kontrolnej. Ze względu na obecność artefaktów ruchowych lub niską jakość pozyskanych danych ostateczna analiza objęła

52 osoby. Grupa osób z ASD (grupa ASD) składała się z 37 nastolatków, którzy spełniali kryteria DSM-IV-TR [21] dla zespołu Aspergera – rozpoznanie potwierdzone przez doświadczonych klinicystów (badanie obejmowało analizę wyników kwestionariusza CAST – Childhood Asperger’s Syndrome Test [22], wywiad rozwojowy z uwzględnieniem danych na temat specyficznych aspektów kompetencji społecznych, językowych, poznawczych i motorycznych, jakościową analizę zainteresowań, badanie psychiatryczne oraz obserwację zachowań). Grupę kontrolną stanowiło 15 prawidłowo rozwijających się nastolatków dobranych pod względem wieku (grupa K). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wieku między grupą ASD i grupą K (14,3 roku \pm 2 vs 14,4 roku \pm 2). Doboru do grup badanych nie prowadzono z uwzględnieniem kryterium jednorodności w zakresie wyników dla ilorazu inteligencji. Funkcjonowanie intelektualne, mierzone skalą inteligencji WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised) lub WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised), mieściło się w granicach normy zarówno w grupie ASD (IQ w skali pełnej = 106 pkt. \pm 17; zakres 77–135 pkt.; IQ w skali werbalnej = 107 pkt. \pm 18, zakres 85–146 pkt.; IQ w skali niewerbalnej = 102 pkt. \pm 17, zakres 70–141 pkt.), jak i w grupie K (IQ w pełnej skali = 128 pkt. \pm 13, zakres 95–144 pkt; IQ w skali werbalnej = 125 pkt. \pm 14, zakres 93–145 pkt; IQ w skali niewerbalnej = 126 pkt. \pm 13, zakres 97–142 pkt.).

Kryteriami wykluczenia z udziału w badaniu dla obu grup były: zdiagnozowane zaburzenie uwarunkowane genetycznie, uszkodzenie OUN lub napady drgawkowe w okresie trzech lat poprzedzających badanie, posiadanie implantów z metali ferromagnetycznych oraz dla grupy kontrolnej – historia występowania zaburzeń psychicznych z osi I według DSM-IV-TR. Wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody.

W przypadku osób poniżej 18. roku życia pisemna zgoda została również podpisana przez opiekunów. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Metoda

Badania wykonano za pomocą skanera rezonansu magnetycznego firmy Siemens – 3T Magnetom TRIO TIM ver. VB17A, przy użyciu 12-kanalowej cewki głowowej (Matrix Head Coil). W celu dokonania analizy VBM wykorzystano sekwencję 3D T1 – weighed MPR (Multi Planar Reconstruction) z parametrami: sekwencja T1 MPR w wysokiej rozdzielczości – 208 warstw, obrazy w płaszczyźnie strzałkowej o rozdzielczości izotropowej 0,9 x 0,9 x 0,9 mm. Skany w przypadku wszystkich osób badanych zostały wykonane z wykorzystaniem tych samych parametrów. Analiza danych została przeprowadzona za pomocą oprogramowania SPM8 (nr rej. 4290) w środowisku programu MATLAB 7.9.0. W celu dokonania procedury normalizacyjnej i segmentacyjnej wykorzystano specyficznie szablony istota szara/istota biała, stworzone na potrzeby badania w algorytmie DARTEL. W wyniku zastosowania interpolacji zdefiniowano warstwę graniczną między istotą szarą i istotą białą (definiowana voksalami, w których 1/3 vokselu przypadała na istotę szarą oraz 2/3 na istotę białą). Różnica w grubości istoty szarej była definiowana jako różnica w intensywności vokselu w danej lokalizacji.

Podczas przygotowywania obrazów do analizy dokonano również korekcji jednorodności sygnału MR z uwzględnieniem geometrii cewki odbiorczej (korekcja szumu). Po zakończeniu procedury normalizacyjnej i segmentacyjnej do modelowania sygnału zastosowano przestrzenną filtrację filtrem górnoprzepustowym (rozmiar 6 mm). Końcowa procedura obejmowała wykonanie T-testu dla podwójnej próby (*two-sample T-test*), przy czym dokonano dwóch porównań: grupa ASD vs grupa K oraz grupa K vs grupa ASD. Analizy przeprowadzono zarówno na poziomie $p < 0,05$ z uwzględnieniem korekcji FWE, jak i na poziomie $p < 0,007$ bez korekcji FWE.

Wyniki

Przy założonym pierwotnie poziomie istotności $p < 0,05$ z korekcją FWE nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. Z kolei analiza dla poziomu istotności $p < 0,007$ bez korekcji nie wykazała obecności obszarów o zmniejszonej objętości istoty szarej w grupie K w odniesieniu do grupy ASD (porównanie: grupa ASD vs grupa K), wykazała zaś obecność siedmiu obszarów o zmniejszonej objętości istoty szarej w grupie osób z ASD w porównaniu z grupą K (porównanie: grupa K vs grupa ASD). Różnice wykazano w następujących rejonach:

1. Lewy obszar ciemieniowo-czołowy, obejmujący przede wszystkim fragmenty zakrętu przedśrodkowego, zaśrodkowego oraz dolny płacik ciemieniowy, w mniejszym stopniu zakręt czołowy środkowy oraz górny obszar ciemieniowy. W obszarze tym znajdują się fragmenty pól według klasyfikacji Brodmanna: BA 2, BA 3, BA 5, BA 4 i BA 40.
2. Prawy przyśrodkowy obszar ciemieniowo-potyliczny, obejmujący przede wszystkim przedklinek, oraz obszar ciemieniowy górny (z płacikiem ciemieniowym górnym), fragmenty górnego i środkowego obszaru potylicznego, w mniejszym stopniu okolice klinika i zakrętu kąтового. W obszarze tym znajdują się fragmenty pól BA 7, BA 19 i BA 39 według klasyfikacji Brodmanna.
3. Lewy obszar potyliczny, obejmujący przede wszystkim zakręt potyliczny środkowy, gdzie znajdują się fragmenty pól BA 18 i BA 19.
4. Prawy środkowo-górno-przyśrodkowy obszar czołowy, obejmujący przede wszystkim zakręt obręczy, zakręt czołowy środkowy i zakręt czołowy górny. W obszarze tym znajdują się fragmenty pól BA 6, BA 24 i BA 32.
5. Pośrodkowy obszar potyliczny, obejmujący przede wszystkim kliniki, okolice bruzd ostrogowych, płaty limbiczne oraz tylną korę obręczy. Znajdują się tu fragmenty pól BA 17, BA 18, BA 23, BA 30 i BA 31.
6. Prawy obszar ciemieniowy, obejmujący przede wszystkim fragmenty zakrętu zaśrodkowego oraz płacika ciemieniowego dolnego. Zawierają się w nim fragmenty pól BA 2 oraz BA 40.
7. Obszar mózdkowo-potyliczno-skroniowy, obejmujący rozległe obszary zarówno prawej, jak i lewej półkuli mózdku oraz robaka mózdku, ale także m.in. fragmenty zakrętu wrzecionowatego prawego i lewego, zakrętu językowego prawego i lewego, zakrętu parahipokampalnego prawego i lewego, bruzdy ostrogowej pra-

wej, dolnego obszaru skroniowego prawego i lewego. W obszarze tym znajdują się fragmenty pól BA 18, BA 19, BA 20, BA 36 i BA 37.

Obszary te uwidoczniono w tabeli 1. Liczba vokseli przypisana poszczególnym obszarom (klastrom) odpowiada ilości vokseli, w obrębie których zaobserwowano istotne statystycznie różnice. Nazwy struktur uwidoczonych w tabelach obejmują nazwy anatomiczne zgodne z międzynarodowym mianownictwem anatomicznym oraz nazwy pól według klasyfikacji Brodmanna.

Tabela 1. Rejony o zmniejszonej objętości istoty szarej (porównanie: grupa K > grupa ASD)

Lokalizacja anatomiczna	Strona	Wielkość klastra/ liczba vokseli	Współrzędne Talairach dla centrum klastra x y z			Max T-stats
			x	y	z	
Zakręt przedśrodkowy, zakręt zaśrodkowy, płacik ciemieniowy dolny; BA 2, BA 3, BA 4, BA 5, BA 40	L	1377	-26	-33	55	5,18
Przedklinek, płacik ciemieniowy górny, zakręt potyliczny górny; BA 7, BA 19, BA 39	P	1117	20	-61	42	3,62
Zakręt potyliczny środkowy; BA 18, BA 19	L	153	-24	-90	0	3,26
Zakręt czołowy górny, zakręt czołowy środkowy, przednia kora obręczy; BA 6, BA 24, BA 32	P	326	24	2	49	3,17
Klinek, bruzda ostrogowa, tylna kora obręczy, BA 17, BA 18, BA 23, BA 30	P	415	3	-78	10	3,13
Płacik ciemieniowy dolny, zakręt zaśrodkowy; BA 2, BA 40	P	169	51	-33	39	3,12
Półkule mózdzku i robak, zakręt wrzecionowaty, zakręt językowaty, zakręt parahipokampalny, zakręt skroniowy dolny, bruzda ostrogowa; BA 18, BA 19, BA 20, BA 36, BA 37	P i L	9055	-35	-67	-27	3,65

P – prawa, L – lewa

Omówienie wyników i dyskusja

Uzyskane wyniki świadczą o zmniejszeniu objętości istoty szarej w grupie nastolatków z ASD w rozległych obszarach kory mózgowej i w dużej mierze pokrywają się z rezultatami uzyskanymi przez innych badaczy [2, 3, 5, 6, 8, 14, 15, 20]. Co ważne, nie stwierdzono występowania obszarów o zwiększonej objętości istoty szarej w grupie ASD, co z pewnym prawdopodobieństwem można tłumaczyć stosunkowo niewielkim nasileniem objawów osiowych, charakterystycznym dla osób z zespołem Aspergera – zwiększenie objętości istoty szarej jest rozumiane bowiem jako mechanizm kompensacyjny. Większość z opisanych w niniejszym badaniu lokalizacji można funkcjonalnie powiązać z charakterem deficytów obserwowanych u osób z ASD, co znajduje swoje odzwierciedlenie w wynikach badań czynnościowych.

Zakręt zaśrodkowy (BA 2, BA 3) i płacik ciemieniowy dolny (BA 39, BA 40), funkcjonalnie odpowiadające pierwszo- i drugorzędowej korze czuciowej, oraz przednia kora obręczy (BA 24, BA 32) stanowią część obszaru obejmującego system neuronów lustrzanych, zaangażowanego w rozumienie i rozpoznawanie intencji, zachowań i emocji innych osób. Wyniki badań funkcjonalnych [23] wskazują na obniżoną aktywację w rejonach występowania neuronów lustrzanych wśród osób z ASD.

Kolejne lokalizacje – zakręt skroniowy dolny (BA 20), zakręt parahipokampalny (BA 36), zakręt wrzecionowaty (BA 37) oraz przednia i tylna kora obręczy (BA 24 i BA 32, BA 23 i BA 32) – wiązane są z charakterystycznymi dla ASD deficytami w zakresie przetwarzania i rozpoznawania wyrazu emocjonalnego twarzy. Obszary te zaangażowane są w wysokopoziomowe przetwarzanie wizualne i rozpoznawanie obiektów, w szczególności twarzy. Najczęściej pojawiającą się obserwacją w badaniach funkcjonalnych [24], choć nie uniwersalną, jest zmniejszenie aktywacji w zakręcie wrzecionowatym w grupach osób z ASD.

Zmniejszona objętość istoty szarej w płaciku ciemieniowym górnym (BA 5) i płaciku ciemieniowym dolnym (BA 39, BA 40), rejonach potylicznych (BA 18, BA 19) oraz przedniej korze obręczy (BA 32) może być wiązana z deficytami funkcji wykonawczych – zdolności planowania, giętkości poznawczej i organizacji działań. W kilku badaniach czynnościowych fMRI związanych z funkcjami wykonawczymi [25, 26] wykazano mniejsze aktywacje w rejonach czołowo-ciemieniowych w ASD. W zadaniach wymagających utrzymywania danych w pamięci operacyjnej i powstrzymywania się od udzielenia odpowiedzi [27] wykazano słabsze aktywacje, m.in. w rejonach ciemieniowych (BA 7 i 40), potylicznych (BA 18) oraz części przedniej kory obręczy (BA 32), wiązanej z poznawczymi procesami planowania.

Zakręt przedśrodkowy – pole BA 4 (pierwotna kora ruchowa), zakręt czołowy górny i środkowy – pole BA 6 (kora przedruchowa), pole BA 24 (obszar przedmotoryczny) oraz rozległe obszary mózdzku to rejonny powiązane z funkcjami ruchowymi. Uzyskane wyniki mogą pomóc w zrozumieniu nieprawidłowości w zakresie rozwoju ruchowego oraz gestykulacji w ASD. W paradygmatach funkcjonalnych związanych z zadaniami ruchowymi obserwuje się aktywacje w analogicznych obszarach w przypadku osób z ASD i w grupach kontrolnych, m.in. w pierwszorzędowej korze czuciowo-ruchowej (BA 2, 3 i 4), mózdzku, dodatkowej korze ruchowej. Osoby zdrowe

zdecydowanie wyraźniej aktywują jednak przednie obszary mózdkowe, podczas gdy osoby z ASD – wyraźniej dodatkową korę ruchową [28]. Warto podkreślić, że dostępne dane wskazują na to, że mózdek wspiera również funkcje poznawcze, w tym funkcje językowe i wykonawcze [29].

Lokalizacje o zmniejszonej objętości istoty szarej, obejmujące zakręt czołowy górny i przednią korę obręczy, przedklinek i tylną korę obręczy, płacik ciemieniowy dolny oraz zakręt parahipokampalny, zaliczane są do struktur budujących sieć aktywności podstawowej (*default mode network*, DMN) [30]. Do sieci tej zalicza się środkowe regiony czołowe (środkowa kora przedczołowa, w tym górne zakręty czołowe i przednia część zakrętu obręczy), środkowe rejony ciemieniowe (przedklinek i tylna część zakrętu obręczy), boczne rejony ciemieniowe (prawy i lewy zakręt kątowy, prawy i lewy płacik ciemieniowy dolny) i środkowe rejony skroniowe (zakręt parahipokampalny). Ulega ona najsilniejszemu pobudzeniu w okresach spoczynku (brak zadania), ale także podczas wykonywania zadań powiązanych z ToM. Obszary te są istotnie słabiej aktywowane u osób z ASD jako konsekwencja słabo rozwiniętego myślenia introspektywnego i autorefleksyjnego.

Osobnego komentarza wymaga stwierdzona mniejsza objętość istoty szarej w przedklinku. Jest to obszar znajdujący się na przyśrodkowej powierzchni płata ciemieniowego (BA7 i częściowo BA 31), któremu ze względu na bardzo rozległe połączenia z wyższą korą asocjacyjną i strukturami podkorowymi przypisuje się wiele funkcji. Włókna nerwowe przedklinka docierają do wielu obszarów korowych (m.in. tylnej kory obręczy, kory ciemieniowej – wieczka czołowo-ciemieniowego, górnego i dolnego płacika ciemieniowego, kory przedczołowej, dodatkowej kory ruchowej, przedniej kory obręczy, kory skroniowo-ciemieniowo-potylicznej), wzgórze (głównie części grzbietowej, zawierającej jądra wzgórza, które mają połączenia z wyższą korą asocjacyjną; dodatkowo włókna z jąder zwrotnie łączą się z przedklinkiem), a także podkorowych (przedmurza, jądra ogoniastego, skorupy, warstwy niepewnej, pola przedpokrywowego, wzgórze górne). Aktywność przedklinka nie jest powiązana z bezpośrednim przetwarzaniem bodźców zewnętrznych (brak połączeń z korą czuciową), ale wpływa na sieci neuronalne zaangażowane w przetwarzanie zasocjowanych i zintegrowanych informacji. Warto podkreślić, że – w porównaniu z innymi gatunkami – u ludzi przedklinek jest strukturą zdecydowanie bardziej rozwiniętą (wysoki stosunek masy przedklinka do masy całego mózgu), a podczas spontanicznej aktywacji, w stanie braku zewnętrznego zadania, zużywa o ok. 35% więcej glukozy niż inne obszary wchodzące w skład sieci DMN [31]. Biorąc pod uwagę rozbudowę połączeń i wyniki badań czynnościowych, można przyjąć, że przedklinek odgrywa ważną rolę w koordynowaniu wyższych funkcji poznawczych. Obserwacje wskazują na zaangażowanie w procesy wyobraźni wzrokowo-przestrzennej, wyszukiwanie informacji z pamięci epizodycznej, przetwarzanie informacji powiązanych z własną osobą, doświadczeniami i wiedzą oraz procesy świadomości [31–33]. Przedklinek wraz z korą przedczołową i tylną korą obręczy jest aktywowany również podczas zadań wymagających prezentowania postawy empatycznej [34].

Trudny do interpretacji jest rezultat dotyczący obszaru pierwszorzędowej kory wzrokowej (klinek i bruzda ostrogoza; BA 17) w kontekście badań, które wskazują

na lepsze wyniki uzyskiwane przez osoby z ASD w percepcyjnych zadaniach wzrokowych, np. wymagających wykrywania szczegółów [35].

Ograniczenia badania

Ważnym ograniczeniem badania jest stosunkowo mała liczebność próby, uniemożliwiająca dokonanie dokładniejszych analiz w grupach wyodrębnionych ze względu na kryterium wieku oraz zbadanie zależności pomiędzy występowaniem opisywanych zmian strukturalnych a wiekiem uczestników. Ponadto diagnoza ASD nie została zweryfikowana za pomocą kwestionariuszy ADOS-2 [36] i ADI-R [37] – w czasie, kiedy odbywała się rekrutacja do badania, ośrodek nie dysponował powyższymi narzędziami, jak również nie zatrudniał przeszkolonych w tym zakresie osób. Grupy badane zostały dobrane tylko na podstawie kryterium wieku. Ważnym ograniczeniem są także stwierdzone istotne różnice w zakresie funkcjonowania intelektualnego osób z ASD i z grupy K.

Wnioski

Zmniejszenie objętości istoty szarej w grupie osób z ASD w obszarach kory mózgowej, które funkcjonalnie można powiązać z charakterem deficytów obserwowanych w zaburzeniach ze spektrum autyzmu, podkreśla rolę nieprawidłowej budowy licznych struktur OUN w powstawaniu objawów obserwowanych w sferze poznawczej i behawioralnej.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed, rev.)*. Washington, DC: Am. Psychiatric Assn.; 2013.
2. Cauda F, Geda E, Sacco K, D'Agata F, Duca S, Geminiani G i wsp. *Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011; 82: 1304–1313.
3. Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM, Manning J, Laird AR, Fox PT i wsp. *Brain structure anomalies in autism spectrum disorder – a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation*. Hum. Brain Mapp. 2012; 33(6): 1470–1489.
4. Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-based morphometry – the methods*. Neuroimage 2000; 11: 805–821.
5. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. *Neuroanatomy of autism*. Trends Neurosci. 2008. 31(3): 137–145.
6. Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarrondo P, Li LM, Steiner CE. *Gray and white matter imbalance – Typical structural abnormality underlying classic autism?* Brain Development 2008; 30(6): 396–401.
7. Hyde KL, Samson F, Evans AC, Mottron L. *Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry*. Human Brain Mapping 2010; 31(4): 556–566.

8. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS i wsp. *Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism.* Brain 2005; 128: 268–276.
9. Brun CC, Nicolson R, Lepore N, Chou YY, Vidal CN, DeVito TJ i wsp. *Mapping brain abnormalities in boys with autism.* Human Brain Mapping 2009; 30(12): 3887–3900.
10. Toal F, Daly EM, Page L, Deeley Q, Hallahan B, Bloemen O i wsp. *Clinical and anatomical heterogeneity in autistic spectrum disorder: a structural MRI study.* Psychol. Med. 2010; 40(7): 1171–1181.
11. Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T i wsp. *Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders.* Neuro-Image 2010; 4(50): 1357–1363.
12. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A i wsp. *Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years.* Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 1366–1376.
13. Scott JA, Schumann CM, Goodlin-Jones BL, Amaral DG. *A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder.* Autism Research. 2009; 2: 246–257.
14. Ecker C, Suckling J, Deoni SC, Lombardo MV, Bullmore ET, Baron-Cohen S i wsp. *Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study.* Arch. Gen. Psychiatry 2012; 69(2): 195–209.
15. DeRamus TP, Kana RK. *Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders.* Neuroimage Clin. 2015; 7: 525–536.
16. Misra V. *The social brain network and autism.* Ann. Neurosci. 2014; 21: 69–73.
17. Gordon RG, Calamia M. *Neuropsychology.* W: Madson JL red. *Handbook of Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder, Autism and Child Psychopathology Series.* Cham: Springer; 2016.
18. Grecucci A, Rubicondo D, Siugzdaite R, Surian L, Job R. *Uncovering the social deficits in the autistic brain. A source-based morphometry study.* Front Neurosci. Switz. 2016; 10: 388.
19. Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. *Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes.* Brain 2002; 125(8): 1839–1849.
20. Pappaianni E, Siugzdaite R, Grecucci A. *An abnormal cerebellar network in children with autistic spectrum disorder: a morphometric study.* Autism Open Access. 2016; 3. Doi: 10.4172/2165-7890.1000178.
21. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, rev.).* Washington, DC: Am. Psychiatric Assn.; 1994.
22. Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. *The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children.* Autism. 2002; 6(1): 9–31.
23. Saffin JM, Tohid H. *Walk like me, talk like me. The connection between mirror neurons and autism spectrum disorder.* Neurosciences (Riyadh) 2016; 21(2): 108–119.
24. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL. *Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution.* Social Neuroscience 2009; 4(2): 135–152.
25. Shafritz KM, Dichter GS, Baranek GT, Belger A. *The neural circuitry mediating shifts in behavioral response and cognitive set in autism.* Biol. Psychiatry 2008; 63(10): 974–980.

26. Dichter GS, Felder JN, Bodfish JW. *Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection*. Soc. Cogn. Affect. Neurosci 2009; 4(3): 215–226.
27. Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S. *The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders*. Neuropsychologia 2009; 47(12): 2515–2526.
28. Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ, Goldberg MC, Caffo B, Pekar JJ. *Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance*. Brain 2009; 132(9): 2413–2425.
29. Becker EBE, Stoodley CJ. *Autism spectrum disorder and the cerebellum*. Int. Rev. Neurobiol. 2013; 113: 1–34.
30. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease*. Ann. NY Acad. Science 2008; 1124: 1–38.
31. Cavanna AE, Trimble MR. *The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates*. Brain 2006; 129: 564–583.
32. den Ouden HE, Frith U, Frith C, Blakemore SJ. *Thinking about intentions*. Neuroimage 2005; 28(4): 787–796.
33. Lou HC, Luber B, Crupain M. *Parietal cortex and representation of the mental self*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101(17): 6827–6832.
34. Ochsner KN, Knierim K, Ludlow DH, Hanelin J, Ramachandran T, Glover G. *Reflecting upon feelings: an MRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other*. J. Cogn. Neurosci. 2004; 16(10): 1746–1772.
35. Lahaie A, Mottron L, Arguin M, Berthiaume C, Jemel B, Saumier D. *Face perception in high-functioning autistic adults: evidence for superior processing of face parts, not for a configural face-processing deficit*. Neuropsychology 2006; 20(1): 30–41.
36. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop S. *Autism diagnostic observation schedule: ADOS–2*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2012.
37. Lord C, Rutter M, LeCouteur A. *Autism Diagnostic Interview Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders*. J. Autism Develop. Disord. 1994; 24: 659–685.

Badanie sfinansowane z grantu MNiSW 1025/B/P01/2009/36

Adres: Anita Bryńska
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Wieku Rozwojowego
02-091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63a
e-mail: abrynska@wum.edu.pl

Otrzymano: 26.10.2020

Zrecenzowano: 2.12.2020

Przyjęto do druku: 22.01.2021