

Decyzje semantyczne u nastolatków z zaburzeniami ze spektrum autyzmu – badanie czynnościowym rezonansem magnetycznym

Semantic decisions in adolescents with autism spectrum disorder – functional magnetic resonance imaging study

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

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego

² Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu Kajetany, k. Warszawy

Summary

Aim. The aim of this article is to assess fMRI activation during semantic tasks in adolescents with ASD.

Material. 44 right-handed male adolescents aged 12–19 (mean 14.3 ± 2.0), 31 with autism spectrum disorder who met DSM–IV–TR criteria for Asperger syndrome and 13 neurotypical adolescents matched according to age and handedness.

Method. Functional testing (fMRI) was performed during semantic decisions tasks and control phonological decisions in three categories of tasks: concrete nouns, verbs with multiple meanings, words describing states of mind, as a control condition. Statistical analyzes were performed at the level of $p < 0.05$ with FWE (family-wise error) correction and $p < 0.001$.

Results. In the ASD group, lower BOLD signal was demonstrated in many brain areas (including the precuneus, the posterior cingulate gyrus, the angular gyrus, the parahippocampal gyrus) regardless of task category and processing method. The smallest differences in semantic processing were found for concrete nouns and the greatest ones for words describing states of mind.

Conclusions. The presence of different activation patterns in the ASD group suggests that far more than just the areas of the CNS traditionally attributed to language processing are involved in semantic deficits in ASD.

Słowa kluczowe: zaburzenia ze spektrum autyzmu, czynnościowy rezonans magnetyczny, przetwarzanie semantyczne

Key words: autism spectrum disorder, functional magnetic resonance imaging, semantic processing

Wstęp

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorders*; ASD), charakteryzujące się deficytami w zakresie komunikacji społecznej oraz ograniczonymi i powtarzalnymi wzorcami zachowań [1], to grupa zaburzeń neurorozwojowych uważanych obecnie za jeden z najczęstszych problemów psychiatrycznych w populacji osób w wieku rozwojowym, o rozpowszechnieniu ok. 1% [2]. Wyniki badań neurofunkcyjnych [3], m.in. funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI), wskazują na istnienie w ASD odmienności w zakresie łączności wewnątrz i między sieciami neuronalnymi OUN. Obserwacje [5–8] dowodzą istnienia niedostatecznej łączności funkcjonalnej (*under-connectivity*) w obrębie sieci zaangażowanych w wykonywanie różnych zadań, np. przetwarzania mowy i języka, teorii umysłu, funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej czy przetwarzania wzrokowo-przestrzennego. Inne prace [9] wskazują na bardziej złożony problem, polegający nie tylko na niedostatecznej, ale też nadmiernej łączności funkcjonalnej (*over-connectivity*) zarówno podczas wykonywania zadań, jak i w spoczynkowych paradygmatach fMRI bez zewnętrznego zadania. Część badaczy postuluje [10], że zmniejszona łączność dotyczy rejonów zlokalizowanych w pewnej odległości od siebie, zaś nadmierna łączność odnosi się do sieci lokalnych. Istnieje coraz większa liczba badań [11], które pozwalają przyjąć, że w ASD mamy do czynienia z nieefektywną organizacją sieci neuronalnych, będącą konsekwencją słabego różnicowania funkcjonalnego i integracji w ich obrębie.

Obecność deficytów komunikacyjnych w ASD, w tym semantycznych, często o bardzo zróżnicowanym nasileniu, uzasadnia prowadzenie badań funkcjonalnych dotyczących przetwarzania mowy i języka. Wyniki badań fMRI [4, 12–18] ujawniają zmniejszoną synchronizację między regionami mózgu zaangażowanymi w przetwarzanie bodźców językowych, zróżnicowane wzorce lateralizacji (tj. zmniejszoną lewostronną lateralizację) lub aktywizację obszarów OUN, które zazwyczaj nie są zaangażowane w przetwarzanie mowy. Podkreśla się również obecność nietypowych wzorców w zakresie przetwarzania semantycznego, tj. znacznie zmniejszoną [19, 20] lub silniejszą [21] aktywację w obszarze Broki.

Celem niniejszego badania była ocena wzorców aktywacji fMRI OUN u nastolatków z ASD podczas podejmowania decyzji semantycznych. Najprawdopodobniej obecność deficytów semantycznych w ASD ma związek z nieprawidłową organizacją funkcjonalną nie tylko korowych obszarów językowych, ale także innych regionów zaangażowanych w przetwarzanie znaczeń. W oparciu o aktualne badania funkcjonalne [22] przyjmuje się, że fonologiczne przetwarzanie dźwięków mowy powiązane jest z lewą górną korą skroniową, lewym dolnym zakrętem czołowym i lewą dolną korą ciemieniową wokół zakrętu nadbrzeżnego. Aktywacje wzbudzone w zakrętach Herschla rozchodzą się w wielu kierunkach, w tym w zakręcie skroniowym środkowym i dolnym, a także w przyśrodkowej korze skroniowej (zakręcie wrzecionowatym i zakręcie parahipokampalnym). Struktury te są stopniowo angażowane w dostęp do określonych skojarzeń semantycznych. Integracja znaczeń semantycznych powiązana jest z aktywacją przyśrodkowej i dolnej kory ciemieniowej (zakręt kątowy, przedkliniek, tylna kora obręczy), a selekcja znaczeń z aktywacją górnego, środkowego

i dolnego zakrętu czołowego. Podkreśla się także zaangażowanie prawego mózdzku oraz homologicznych obszarów prawej półkuli, uczestniczących w integracji pojęć semantycznych i przetwarzania wykonawczego.

Cel badania

Określenie wzorców aktywacji fMRI w grupie adolescentów z ASD w trakcie podejmowania decyzji semantycznych w trzech kategoriach zadań (rzeczowniki konkretne, czasowniki o znaczeniach mnogich zależnych od kontekstu i słowa opisujące stanu umysłu).

Material

Ocenianą grupę stanowiło 63 polskojęzycznych, praworęcznych nastolatków płci męskiej, w wieku od 12 do 19 lat: 42 chłopców z ASD oraz 21 w grupie kontrolnej (K). Wykluczono osoby, u których w trakcie skanowania czynnościowego występowały nadmierne ruchy głowy (6 nastolatków z ASD oraz 5 z grupy K), oraz te, u których w związku z długotrwałym przebywaniem w pozycji leżącej stwierdzono masywne artefakty ruchowe (5 osób z grupy ASD oraz 3 z grupy K). Ostateczna analiza objęła 44 osoby. Grupa osób z ASD (grupa ASD) składała się z 31 nastolatków, którzy spełniali kryteria DSM-IV-TR [23] dla zespołu Aspergera – rozpoznanie potwierdzone przez doświadczonych klinicystów (badanie obejmowało analizę wyników kwestionariusza CAST – Childhood Asperger's Syndrome Test [24], wywiad rozwojowy ze uwzględnieniem danych na temat specyficznych aspektów kompetencji społecznych, językowych, poznawczych i motorycznych, jakościową analizę zainteresowań, badanie psychiatryczne oraz obserwację zachowań). Grupa kontrolna obejmowała 13 prawidłowo rozwijających się nastolatków dobranych pod względem wieku i ręczności (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).

Wszyscy uczestnicy byli praworęczni – ręczność określono na podstawie deklaracji dotyczącej wykorzystywania prawej ręki podczas czynności pisania, samoopisu oraz za pomocą Edynburskiego Kwestionariusza Ręczności (Edinburgh Handedness Inventory) [25]. Funkcjonowanie intelektualne, mierzone polską wersją skali 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.). Dobór do grup badanych prowadzono bez uwzględnienia kryterium jednorodności w zakresie wyników dla ilorazu inteligencji.

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

W celu aktywacji regionów odpowiedzialnych za przetwarzanie semantyczne wykorzystano zestawienie zadań semantycznych (pytania o znaczenie słów lub fraz) i zadań percepcyjnych (fonologicznych). Paradygmat badawczy obejmował pytania o znaczenia w trzech różnych kategoriach bodźców, uporządkowanych według trudności przetwarzania semantycznego: 1. rzeczowniki konkretne, 2. czasowniki o znaczeniach mnogich zależnych od kontekstu (idiomy) i 3. słowa odnoszące się do teorii umysłu (ToM) i opisujące stany umysłu.

Paradygmat

Bodźce aktywujące prezentowano słuchowo, obuusznie, przez słuchawki kompatybilne ze skanerem MRI, a odpowiedzi udzielane przez badanych rejestrowano za pomocą bezprzewodowych urządzeń typu *response pad* przeznaczonych do pracy w polu skanera.

Każdy badany uczestniczył w trzech kolejnych sesjach skanowania funkcjonalnego (pojedyncza sesja obejmowała pytania z jednej kategorii bodźców). Sesje składały się z trzech kolejnych następujących po sobie zadań: decyzji semantycznej, decyzji fonologicznej i kontroli motorycznej, przedzielonych prezentacją instrukcji, powtarzanych w schemacie blokowym. Każde z zadań obejmujące decyzje semantyczne oraz fonologiczne składało się z par słów/wyrażeń, w zadaniach motorycznych prezentowano jedno słowo. Bodźce w zadaniach decyzji semantycznej, fonologicznej oraz kontroli motorycznej były podawane w odstępach 6-sekundowych, przy czym w każdym bloku bodźce były prezentowane 7 razy. W ramach poszczególnych sesji każde z zadań powtórzono czterokrotnie. Blok pojedynczego zadania trwał 42 s, a instrukcji 20 s. Całkowity czas trwania każdego bloku wynosił 3 min i 6 s, a czas trwania każdej sesji 12 min i 24 s.

W zadaniach obejmujących decyzje semantyczne osoby badane były proszone o ocenę, czy prezentowane pary słów są synonimami („czy znaczą to samo?”) oraz czy podane pary wyrażeń opisują tę samą czynność. W kontrolnych zadaniach obejmujących decyzje fonologiczne badani byli proszeni o ocenę, czy prezentowane pary słów lub kolejne słowa w podanych wyrażeniach zaczynają się na tę samą literę. Podczas zadań dotyczących kontroli motorycznej osoby badane miały nacisnąć, zgodnie z wydanym poleceniem, prawy lub lewy przycisk urządzenia rejestrującego odpowiedzi. Podczas pierwszej sesji uczestnicy wykonywali zadania z kategorii rzeczowników konkretnych (np. „kijek” i „patyk”), podczas drugiej sesji podejmowali decyzje odnośnie do czasowników o znaczeniach mnogich zależnych od kontekstu – kategoria

idiomów (np. „rzucić okiem” i „rzucić piłką”), a podczas trzeciej decyzje dotyczące słów opisujących stany umysłu – kategoria słów ToM (np. „niepokój” i „lęk”). Każdy uczestnik przed badaniem w skanerze MRI został zapoznany z zadaniem i odbył trzy sesje treningowe.

Parametry aktywizacji fMRI

Badania czynnościowe wykonano za pomocą skanera rezonansu magnetycznego firmy Siemens – 3T Magnetom TRIO TIM ver. VB17A, przy użyciu 12-kanalowej cewki głowowej (Matrix Head Coil). Do stymulacji akustycznej wykorzystano słuchawki elektrostatyczne Nordic Neuro Lab przeznaczone do stosowania w skanerze MRI przy 90 dB. Wykonano standardowe sekwencje obrazowe T1 i T2 do oceny obecności zmian patologicznych w obrębie OUN, aby wykluczyć osoby z nieprawidłowym obrazem morfologicznym mózgowia. W celu obrazowania czynnościowego zastosowano sekwencję obrazową T2* SingleShot Echo-Planar Imaging (EPI) oraz dla odniesienia anatomicznego sekwencję 3D T1 w wysokiej rozdzielczości. Nie podawano środka kontrastowego. Parametry poszczególnych sekwencji były następujące:

- a. sekwencja T1 MPR (Multi Planar Reconstruction) w wysokiej rozdzielczości: 208 obrazów w płaszczyźnie strzałkowej o rozdzielczości izotropowej 0,9 x 0,9 x 0,9 mm; TR = 1900 ms; TE = 2,21 ms; TI = 900 ms; FA = 9,0; FOV = 260 x 288 mm; macierz = 320 x 290; Pixel bandwidth = 200 Hz/pix; iPAT = 2; TA = 5 min;
- b. sekwencja T2* SingleShot EPI: 49 obrazów w płaszczyźnie poprzecznej o rozdzielczości izotropowej 3 x 3 x 3 mm; TR = 3000 ms; TE = 30 ms; FA = 90,0; FOV = 192 x 192 mm; macierz = 64 x 64; Pixel bandwidth = 2230 Hz/pix; iPAT = 1; 248 skanów dynamicznych; TA = 12 min i 24 s.

Opracowanie i analiza danych

Dane od uczestników, których ruchy głowy przekraczały 1,5 mm, zostały wykluczone z dalszych analiz (6 osób z grupy ASD i 5 osób z grupy K). Analiza danych została przeprowadzona z wykorzystaniem oprogramowania SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londyn, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) w środowisku programu MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). Wstępne przygotowanie obrazów do analizy odbyło się z zastosowaniem standardowych procedur. Skany funkcjonalne ze wszystkich serii zostały wyrównane w odniesieniu do pierwszego skanu z serii czasowej, znormalizowane do standardowego wzorca mózgu według atlasu EPI w przestrzeni SPM8 MNI i wygładzone przy użyciu filtra gaussowskiego FWHM = 6 mm. Następnie zastosowano ogólny model liniowy (GLM) i standardową funkcję HRF (Hemodynamic Response Function). Parametry ruchu zostały wykorzystane jako regresory w modelu GLM. Szeregi czasowe dla każdego voksela poddano filtrowaniu górnoprzepustowemu (1/128 Hz) w celu usunięcia szumów o niskiej częstotliwości i dryfu sygnału. W związku z nadmierną ruchliwością niektórych badanych w ana-

lizie pomijano pojedyncze skany (gdy przesunięcie względne przekraczało 1 mm). Do weryfikacji poprawności algorytmu wyrównania wykorzystano skrypt napisany w środowisku programu MATLAB.

W analizie statystycznej drugiego poziomu w eksperymencie czynnikowym uwzględniono następujące czynniki: (1) grupowy (grupa K vs grupa ASD), (2) kategoryalny (rzeczowniki konkretne vs czasowniki o znaczeniach mnogich (idiomy) vs słowa opisujące stany umysłu (słowa ToM), (3) poznawczy (decyzje semantyczne vs decyzje fonologiczne). W celu porównania średnich i wariancji zastosowano T-test dla podwójnej próby (Two Sample T-test) oraz pełnoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). W pierwszej kolejności przeprowadzono analizę obszarów o najwyższej aktywności (*hot spot*) dla pojedynczych osób oraz grup badanych. Jej celem było wykazanie, które regiony mózgu są zaangażowane w wykonanie zadania oraz określenie efektu grupowego. W analizie statystycznej pierwszego poziomu uwzględniono dwa porównania: decyzje fonologiczne vs kontrola motoryczna oraz decyzje semantyczne vs kontrola motoryczna. Porównania te przeniesiono do analizy drugiego poziomu. Wszystkie analizy przeprowadzono zarówno na poziomie $p < 0,001$ bez korekcji FWE (*family-wise error*), jak i na poziomie $p < 0,05$ z korekcją FWE.

Wyniki

Dla większości porównań prostych i złożonych nie wykazano istotnych statystycznie różnic po zastosowaniu korekty FWE, jednakże uzyskiwane aktywacje odpowiadały wzorcom obserwowanym dla efektów głównych w eksperymencie czynnikowym (tabela 1). W pełnej analizie czynnikowej nie stwierdzono istotnych interakcji między poszczególnymi czynnikami, tj. między (1) czynnik grupowy x czynnik kategoryalny x czynnik poznawczy, (2) czynnik grupowy x czynnik kategoryalny, (3) czynnik grupowy x czynnik poznawczy oraz (4) czynnik kategoryalny x czynnik poznawczy, a zatem wyniki uzyskane dla efektów głównych mogą być poddane interpretacji.

W poniżej przedstawionych tabelach zaprezentowano wyniki w zakresie aktywacji dla efektów głównych w pełnej analizie czynnikowej (porównanie: grupa K vs grupa ASD; tabela 1), dla wewnątrzgrupowych porównań prostych (decyzje semantyczne > kontrola motoryczna, decyzje fonologiczne > kontrola motoryczna, decyzje semantyczne > kontrola fonologiczna, kontrola fonologiczna > decyzje semantyczne; tabela 2) oraz dla międzygrupowych i wewnątrzgrupowych porównań złożonych (decyzje semantyczne podejmowane w różnych kategoriach zadań przez badanych z grupy ASD oraz K; tabela 3 oraz tabela 4). W tabelach lokalizacje anatomiczne opisano, posługując się skrótami nazw angielskich, których rozwinięcie i tłumaczenie na język polski umieszczono pod tabelą 4.

Tabela 1. Regiony aktywacji dla efektów głównych (pełna analiza czynnikowa)

| | $p < 0,001$ | $p < 0,05$ z FWE |
|----------------------|--|-------------------------------|
| Grupa K vs grupa ASD | oIFG, oMFG, oACC, oCN, oPC, piPL, oCereb | oACC, ICN, oPCN, pSMG, pCereb |

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

| | | |
|--|--------------------------------------|-----------------|
| Rzeczowniki konkretne vs idiomy vs słowa ToM | IMFG, oACC, oPCC, IFG | oACC, IPCC, IFG |
| Decyzje semantyczne vs decyzje fonologiczne | IIFG, oSTG, oPCN, oSPL, oPCC, pCereb | - |

Tabela 2. Regiony aktywacji dla wewnątrzgrupowych porównań prostych

| Grupa ASD | | | | | | |
|-------------|---------------------------------|----------------|---|------------------|---------------------------------------|----------------|
| | Rzeczowniki konkretne | | Idiomy | | Słowa ToM | |
| | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE |
| Sem > Motor | IIFG, IMFG, oSTG, IMTG, IfINS | oSTG | IIFG, IMFG, ISTG, IMTG, ofINS, pCereb | IIFG, ISTG, IMTG | IIFG, IMFG, oSTG, pTP, ofINS, pCereb | IIFG, oSTG |
| Fon > Motor | IMFG, oSTG, IMTG, oACC, pCereb | - | IMFG, oSTG, oSPL, oACC, pCereb | IMFG, oSTG, | IIFG, oMFG, oSTG, oMTG, ofINS, oIPL | oSTG |
| Sem > Fon | pTP | - | IMFG, ISTG, oCereb | - | oCereb | - |
| Fon > Sem | pPCC, pIfINS | - | oSTG, IPCN, IIPL, oACC, oPCC | pSTG | IMFG, oACC, oPCN | - |
| Grupa K | | | | | | |
| | Rzeczowniki konkretne | | Idiomy | | Słowa ToM | |
| | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE | p < 0,001 | p < 0,05 z FWE |
| Sem > Motor | IIFG, ISFG, IMTG, ofINS, pCereb | - | IIFG, oSTG, oMTG, ofINS, oACC, oPCC, oCereb | IIFG | IIFG, IMFG, ISTG, IMTG, IfINS, pCereb | ISTG |
| Fon > Motor | IIFG | IIFG | IIFG, IMFG, oSTG, oMTG, IfINS, oIPL, oCereb | ISTG, pCereb | IMFG, ISTG | ISTG |
| Sem > Fon | - | - | oMFG, ISTG, oACC, oPCC | - | IMFG, IfINS, IMTG, pCereb | - |
| Fon > Sem | IPCN | - | IIFG, pSTG, oIPL, oSPL | IIPL | oPCN, oPCC | - |

Sem – decyzje semantyczne, Fon – decyzje fonologiczne, Motor – kontrola motoryczna

Tabela 3. **Regiony aktywacji dla międzygrupowych porównań złożonych (decyzje semantyczne)**

| p < 0,001 | Grupa ASD > grupa K | Grupa K > grupa ASD |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| Rzeczowniki konkretne | - | oPCN |
| Idiomy | IMTG | oACC, IPCC, pFC |
| Słowa ToM | oSTG, pMTG, pIPL | lIPL, pCN, pACC, pPCC |

Tabela 4. **Regiony aktywacji dla wewnątrzgrupowych porównań złożonych (decyzje semantyczne)**

| p < 0,001 | Grupa ASD | Grupa K |
|-----------------------------------|------------|------------|
| Rzeczowniki konkretne > idiomy | oACC, oPCN | - |
| Idiomy > rzeczowniki konkretne | IMTG | - |
| Rzeczowniki konkretne > słowa ToM | oACC, oPCN | oACC, oPCC |
| Słowa ToM > rzeczowniki konkretne | oMTG, oIPL | - |
| Idiomy > słowa ToM | IPHG | IPCC, lMFG |
| Słowa ToM > idiomy | pMTG | lSFG |

IFG (inferior frontal gyrus) – zakręt czołowy dolny, MFG (middle frontal gyrus) – zakręt czołowy środkowy, FC (frontal cortex) – kora czołowa, STG (superior temporal gyrus) – zakręt czołowy górny, MTG (middle temporal gyrus) – zakręt skroniowy środkowy, TP (temporal pole) – biegun skroniowy, FG (fusiform gyrus) – zakręt wrzecionowaty, fINS (frontal insula) – czołowa część wyspy, ACC (anterior cingulate cortex) – przednia kora obręczy, PCC (posterior cingulate cortex) – tylna kora obręczy, CN (cuneus) – klinek, PCN (precuneus) – przedklinek, SPL (superior parietal lobule) – płacik ciemieniowy górny, IPL (inferior parietal lobule) – płacik ciemieniowy dolny, PHG (parahippocampal gyrus) – zakręt parahipokampalny, SMG (supramarginal gyrus) – zakręt nadbrzeżny, Cereb (cerebellum) – mózdzek; p – prawy, l – lewy, o – obustronnie.

Omówienie wyników i dyskusja

W celu aktywacji obszarów odpowiedzialnych za procesy przetwarzania semantycznego wykorzystano jeden z najczęściej stosowanych sposobów aktywacji pola Broki – zestawienie prób semantycznych i prób percepcyjnych. Bodźce aktywujące były prezentowane słuchowo, co miało na celu poprawę współpracy. Wzrokowa prezentacja bodźców ma jednak swoje uzasadnienie, gdyż pozwala na lepsze rozróżnienie uzyskanych aktywacji (aktywacja w obszarach czołowo-skroniowych dla zadań semantycznych vs aktywacja w obszarach potylicznych dla kontrolnych wzrokowych prób percepcyjnych). Słuchowa prezentacja bodźców nie wyklucza natomiast dokonania rozróżnienia aktywacji uzyskanych w próbach semantycznych i kontrolnych fonologicznych próbach percepcyjnych (aktywacja dolnej lewej kory przedczołowej w próbach semantycznych vs górnej lewej kory przedczołowej w próbach fonologicznych) [26].

Zgodnie z oczekiwaniami w obu ocenianych grupach podczas podejmowania decyzji semantycznych i fonologicznych wzrost sygnału BOLD wykazano głównie

w obszarach związanych z przetwarzaniem słuchowym (kora skroniowa) i językowym (zakręt skroniowy górny i środkowy, zakręt czołowy dolny), z lewostronną lateralizacją funkcji (wyniki prostych porównań wewnątrzgrupowych: decyzje semantyczne > kontrola motoryczna oraz decyzje fonologiczne > kontrola motoryczna; tabela 2). Warto jednak zaznaczyć, że istnieją badania [12, 27], w których wskazuje się na atypowe wzorce lateralizacji u osób z ASD (zmniejszona lewostronna lub odwrócona prawostronna lateralizacja), czego nie zaobserwowano w niniejszej analizie.

Wyniki uzyskane dla efektu głównego w zakresie czynnika poznawczego (porównanie: decyzje semantyczne vs decyzje fonologiczne; tabela 1), wskazują na to, że struktury takie jak lewy zakręt czołowy dolny, prawy i lewy zakręt skroniowy górny, kora ciemieniowa górna i przyśrodkowa, kora zakrętu obręczy i mózdzek były zaangażowane w różne typy przetwarzania językowego. Największe różnice były zwłaszcza widoczne w kategorii idiomów oraz słów ToM (wyniki prostych porównań wewnątrzgrupowych: decyzje semantyczne > decyzje fonologiczne oraz decyzje fonologiczne > decyzje semantyczne; tabela 2). Lewy górny zakręt skroniowy i mózdzek prawostronnie były silnie aktywowane podczas podejmowania decyzji semantycznych w obu grupach, natomiast lewy przyśrodkowy zakręt czołowy w grupie ASD i obustronnie przyśrodkowy zakręt czołowy w grupie K. Ponadto lewa przednia część wyspy, lewy środkowy zakręt skroniowy i przyśrodkowe struktury kory przedczołowej (przednia kora zakrętu obręczy) i kora ciemieniowa (tylna kora zakrętu obręczy) były zaangażowane w semantyczne przetwarzanie bodźców w grupie K, ale nie w grupie ASD. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, można przyjąć, że w przetwarzanie semantyczne w grupie K zaangażowanych było znacznie więcej struktur niż w grupie ASD. Z kolei przetwarzanie fonologiczne w obu grupach było związane z obustronnie wyższym sygnałem BOLD w górnej korze skroniowej, ale także w dolnej i przyśrodkowej korze ciemieniowej (płacik ciemieniowy dolny, przedklinek i tylna część zakrętu obręczy). Ponadto płaciki ciemieniowe górne i lewy zakręt czołowy dolny były silnie aktywowane podczas podejmowania decyzji fonologicznych w grupie K, natomiast w grupie ASD dodatkowo obserwowano aktywacje w środkowej lub przyśrodkowej korze czołowej (lewy środkowy zakręt czołowy, przednia kora zakrętu obręczy) oraz prawej przedniej części wyspy.

Najbardziej interesujący rezultat uzyskany został dla efektów głównych i dotyczy czynnika grupowego (porównanie: grupa K vs grupa ASD; tabela 1). W grupie ASD stwierdzono obustronnie istotnie niższy sygnał BOLD w kilku rejonach, niezależnie od kategorii zadania oraz sposobu przetwarzania (rzeczowniki konkretne, idiomy lub słowa ToM; decyzje fonologiczne lub decyzje semantyczne). Były to: kora czołowa (zakręt czołowy dolny, zakręt czołowy środkowy), środkowa kora przedczołowa (przednia kora zakrętu obręczy), kora ciemieniowa (przedklinek, płacik ciemieniowy dolny wokół zakrętu nadbrzeżnego), kora potyliczna (klinek) i mózdzek. Aktywacje obrazujące powyższe różnice międzygrupowe częściowo pokrywają się z obszarami mózgu zaliczanymi do sieci aktywności podstawowej (*default mode network* – DMN). Sieć ta obejmuje 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) oraz środkowe rejony skroniowe (zakręt parahipokampalny) i ulega najsilniejszemu pobudzeniu w okresach spoczynku (braku zadania) [28], 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.

Wyniki złożonych porównań międzygrupowych dają dalszy wgląd w różnice w zakresie przetwarzania semantycznego (tabela 3). W grupie K wykazano znacznie silniejszy sygnał BOLD w przedniej i tylnej części kory zakrętu obręczy, a także obustronnie w przedklinku i klinku, podczas gdy w grupie z ASD silniejszy sygnał dotyczył głównie obszarów włączonych w percepcyjną analizę bodźców lub procesy uwagowe, tj. górny i środkowy zakręt skroniowy oraz płacik ciemieniowy dolny. Wydaje się, że liczba obszarów o znacznych różnicach międzygrupowych była zależna od kategorii zadań. Najmniejsze różnice międzygrupowe zaobserwowano w zadaniach z rzeczownikami konkretnymi, a największe w zadaniach ze słowami opisującymi stany umysłu (kategoria słowa ToM). Można zatem przyjąć, że im trudniejsze było zadanie (tzn. wymagało bardziej skomplikowanego i złożonego procesu przetwarzania), tym większe obserwowano różnice pomiędzy grupami.

Dalsze wyniki wskazują na różnice w zakresie przetwarzania semantycznego różnych kategorii zadań. Wzorce aktywacji dla efektu głównego w zakresie czynnika kategoryalnego (rzeczowniki konkretne vs idiomy vs słowa ToM) wskazują na istnienie różnic w obszarze lewego środkowego zakrętu czołowego, przedniej i tylnej kory obręczy oraz lewego zakrętu wrzecionowatego (tabela 1). Ponadto w grupie ASD różnice zaobserwowano dla wszystkich porównań dotyczących decyzji semantycznych w różnych kategoriach zadań (złożone porównania wewnątrzgrupowe dla decyzji semantycznych; tabela 4). Podejmowanie decyzji semantycznych przez osoby z ASD w kategorii rzeczowników konkretnych wiązało się z silniejszą aktywacją przedniej kory obręczy i przedklinka w porównaniu z kategorią idiomów lub kategorią słów ToM (porównania: rzeczowniki konkretne > idiomy oraz rzeczowniki konkretne > słowa ToM). Z kolei w porównaniach odwrotnych (idiomy > rzeczowniki konkretne oraz słowa ToM > rzeczowniki konkretne) różnice w grupie ASD dotyczyły zakrętu skroniowego środkowego oraz płacika ciemieniowego dolnego. W grupie K istotne różnice stwierdzono dla zdecydowanie mniejszej ilości porównań, w tym dla porównania: rzeczowniki konkretne > słowa ToM (rejon przedniej i tylnej kory obręczy), oraz dla porównań dotyczących przetwarzania semantycznego idiomów i słów ToM (różnice w zakresie tylnej kory obręczy i kory czołowej, w tym lewego górnego lub środkowego zakrętu czołowego). Co istotne, w grupie ASD najmniej różnic zaobserwowano właśnie dla porównań dotyczących przetwarzania semantycznego idiomów i słów ToM (różnice sygnału BOLD w obszarach przetwarzania słuchowego – zakręcie skroniowym środkowym oraz zakręcie parahipokampalnym). Można zatem przyjąć, że podczas przetwarzania semantycznego potencjalnie trudnych bodźców (tj. idiomy, słowa ToM), co wymaga rozległych wzbudzeń w zakresie sieci neuronalnych i integracji, osoby z grupy ASD miały tendencję do uruchamiania procesów percepcyjnych, bardziej ukierunkowanych na odbiór bodźców (kora skroniowa) lub procesów uwagowych (dolny płacik ciemieniowy prawej), podczas gdy grupa K bazowała przede wszystkim

na procesach powiązanych z korzystaniem z własnej wiedzy i doświadczenia (bardziej ukierunkowanych na rozumienie bodźców).

Powyższe różnice hipotetycznie mogą być powiązane z odmiennymi strategiami poznawczymi, wykorzystywanymi w procesie przetwarzania bodźców semantycznych przez osoby z ASD i osoby neurotypowe, co potwierdzają wyniki badań neuroobrazowych (według Gaffrey i wsp. [19] osoby z ASD aktywują podczas wykonywania zadań semantycznych obszary powiązane z procesami wizualizacji bodźców, według Harris i wsp. [20] u osób z ASD stwierdza się mniej nasilone różnice we wzorcach aktywacji dla zadań semantycznych i wzrokowych). Powyższe obserwacje wskazują na to, że osoby z ASD podczas przetwarzania językowego, nawet w odniesieniu do zadań zaawansowanych poznawczo, wykorzystują przede wszystkim strategię wzrokowo-przestrzenną. Uważa się, że może być to spowodowane deficytem w zakresie rozwoju sieci neuronalnych w czołowo-skroniowych obszarach językowych, a z drugiej strony rozbudową połączeń w obszarach potyliczno-ciemieniowych [29]. W kontekście uzyskanych w pracy własnej wyników, otwarte pozostaje pytanie, na ile przetwarzanie potencjalnie trudnych dla osób z ASD bodźców werbalnych prowadzi do kompensacyjnego nasilenia percepcyjnych strategii słuchowych.

Ograniczenia badania

1. Istotnym ograniczeniem jest stosunkowo mała liczebność próby. Pierwotnie grupę eksperymentalną stanowiło 63 badanych (42 nastolatków z ASD, 21 nastolatków z grupy K). Ostateczna, indywidualna i grupowa analiza aktywacji fMRI została jednak sporządzona na podstawie wyników 31 osób z ASD i 13 z grupy K. Wykluczenie z analiz części uzyskanych aktywacji było spowodowane przede wszystkim występowaniem nadmiernych ruchów głowy w trakcie skanowania czynnościowego, ale również niemożnością długotrwałego przebywania w pozycji leżącej (masywne artefakty ruchowe). Prawidłowe wykonanie paradygmatów fMRI bardzo często jest utrudnione ze względu na konieczność nieruchomego leżenia w skanerze, co stanowi szczególne wyzwanie dla pacjentów pediatrycznych oraz osób ze schorzeniami ograniczającymi współpracę.
2. Diagnoza ASD nie została zweryfikowana za pomocą ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) [30] i ADI-R (*Autism Diagnostic Interview Revised*) [31] – w czasie, kiedy odbywała się rekrutacja do badania, ośrodek nie dysponował powyższymi narzędziami, jak również nie zatrudniał przeszkolonych w tym zakresie osób.
3. Grupy badane zostały dobrane tylko na podstawie kryterium wieku i ręczności. Ze względu na prezentowane przez osoby z ASD zróżnicowane deficyty językowe trudno było zastosować metodę doboru uwzględniającą kryterium funkcjonowania werbalnego. Zwiększenie jednorodności grupy w obrębie kompetencji werbalnych można by osiągnąć dzięki dokładniejszej ocenie umiejętności językowych, co nie było jednak możliwe ze względu na brak standaryzowanych polskojęzycznych narzędzi, w szczególności przystosowanych do badania osób z ASD. Ważnym ograniczeniem są również istotne różnice w zakresie funkcjonowania intelektualnego osób z ASD i z grupy K.

4. Badaniu poddano chłopców w wieku 12–19 lat. Prace dotyczące wpływu wieku na wzorce aktywacji fMRI w zadaniach językowych u osób normotypowych wskazują na różnice w zakresie uzyskiwanych wyników w zależności od wieku badanych, choć ich wyniki nie są spójne [32].
5. Nie dokonano oceny częstości występowania poszczególnych słów i zwrotów w życiu codziennym ze względu na brak odpowiednich narzędzi. Ocena tego parametru jest zasadna, gdyż, jak wykazano w badaniach Chee i wsp. [33], częstość używania danego określenia ma wpływ na wielkość aktywacji fMRI w lewej korze przedczołowej.

Wnioski

Uzyskane wyniki (odmienne wzorce aktywacji fMRI w obrębie struktur OUN m.in. budujących sieć DMN – przedklinek, tylna część zakrętu obręczy, zakręt kątowy, zakręt parahipokampalny, oraz brak różnic międzygrupowych w obszarach powiązanych z funkcjami językowymi – pole Broki, pole Wernickego), podkreślają rolę nieprawidłowej organizacji funkcjonalnej wielu obszarów OUN, wykraczających daleko poza obszary tradycyjnie przypisywane przetwarzaniu bodźców językowych, w powstawaniu deficytów semantycznych u osób z ASD.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5 th ed, rev.)*. Washington, DC: Am. Psychiatric Assn.; 2013.
2. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. *Autism*. *Lancet* 2014; 8: 896–910.
3. Rane P, Cochran D, Hodge SM, Haselgrove C, Kennedy DN, Frazier JA. *Connectivity in autism: A review of MRI connectivity studies*. *Harv. Rev. Psychiatry* 2015; 23(4): 223–244.
4. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. *Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism. Evidence of underconnectivity*. *Brain* 2004; 127(8): 1811–1821.
5. 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.
6. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. *Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry*. *Cereb. Cortex* 2007; 17(4): 951–961.
7. Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. *fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas*. *Cereb. Cortex* 2008; 18(2): 289–300.
8. Damarla SR, Keller TA, Kana RK, Cherkassky VL, Williams DL, Minshew NJ. *Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task*. *Autism Res.* 2010; 3(5): 273–279.
9. Noonan SK, Haist F, Müller RA. *Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations*. *Brain Res.* 2009; 1262: 48–63.

10. Fishman I, Keown CL, Lincoln AJ, Pineda JA, Muller RA. *Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder*. JAMA Psychiatry 2014; 71(7): 751–760.
11. Dajani DR, Uddin LQ. *Local brain connectivity across development in autism spectrum disorder: A cross-sectional investigation*. Autism Res. 2016; 9(1): 43–54.
12. Kleinhans NM, Muller RA, Cohen DN, Courchesne E. *Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders*. Brain Res. 2008; 1221: 115–125.
13. Knaus TA, Burns C, Kamps J, Foundas AL. *Atypical activation of action-semantic network in adolescents with autism spectrum disorder*. Brain and Cognition 2017; 117: 57–64.
14. Tesink CMJY, Buitelaar JK, Petersson KM, van der Gaag RJ, Kan CC, Tendolcar i wsp. *Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders*. Brain 2009; 132(7): 1941–5192.
15. Kana RK, Sartin EB, Stevens Jr. C, Deshpande HD, Klein C, Klinger MR i wsp. *Neural networks underlying language and social cognition during self-other processing in Autism spectrum disorders*. Neuropsychologia 2017; 102: 116–123.
16. Groen WB, Tesink C, Petersson KM, van Berkum J, van der Gaag RJ, Hagoort P i wsp. *Semantic, factual, and social language comprehension in adolescents with autism: an fMRI study*. Cereb. Cortex 2010; 20(8): 1937–1945.
17. Kana RK, Wadsworth HM. *“The archeologist’s career ended in ruins”: hemispheric differences in pun comprehension in autism*. Neuroimage 2012; 62: 77–86.
18. Mizuno A, Liu Y, Williams DL, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. *The neural basis of deictic shifting in linguistic perspective-taking in high-functioning autism*. Brain 2011; 134(8): 2422–2435.
19. Gaffrey MS, Kleinhans NM, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E i wsp. *A typical participation of visual cortex during word processing in autism: An fMRI study of semantic decision*. Neuropsychologia 2007; 45(8): 1672–1684.
20. Harris GJ, Chabris ChF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S i wsp. *Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging*. Brain Cognition 2006; 61(1): 54–68.
21. Knaus TA, Silver AM, Lindgren KA, Hadjikhani N, Tager-Flusberg H. *fMRI activation during a language task in adolescents with ASD*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2008; 14(6): 967–979.
22. Price C. *A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading*. Neuroimage 2012; 62(2): 816–847.
23. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, rev.)*. Washington, DC: Am. Psychiatric Assn.; 1994.
24. 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.
25. Oldfield RC. *The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory*. Neuropsychologia 1971; 9: 97–113.
26. Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. *Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex*. Neuro. Image 1999; 10(1): 15–35.
27. Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J i wsp. *Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study*. Brain Lang. 2010; 112(2): 113–120.

28. 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.
29. Sahyoun CP, Belliveau JW, Soulières I, Schwartz S, Mody M. *Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism*. Neuropsychologia 2010; 48(1): 86–95.
30. 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.
31. 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(5): 659–685.
32. Szafarski JP, Holland SK, Schmithorst VJ, Byars AW. *fMRI study of language lateralization in children and adults*. Human Brain Mapping 2006; 27(3): 202–212.
33. Chee MW, O'Craven KM, Bergida R, Rosen BR, Savoy RL. *Auditory and visual word processing studied with fMRI*. Hum Brain Mapping 1999; 7(1): 15–28.

Badanie sfinansowano 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: 22.01.2021
Otrzymano po poprawie: 24.01.2021
Przyjęto do druku: 2.02.2021