

W poszukiwaniu przyczyn zaburzeń ze spektrum autyzmu – neuroobrazowanie strukturalne (część I)

Seeking the aetiology of autistic spectrum disorder. Part 1: structural neuroimaging

Anita Bryńska

Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego WUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Wolańczyk

Summary

Although the aetiology of autistic-spectrum disorder (ASD) remains unclear, great advances have been made to clarify the underlying neuroanatomical abnormalities and brain-behaviour relationships in autism. There is variability in the literature on structural neuroimaging findings in ASD. Early brain overgrowth is probably the most replicated finding in this subgroup. Additionally some specific brain regions are particularly implicated, including the frontal, limbic, basal ganglia and cerebellar regions. There is also evidence of volume abnormalities in both grey and white matter. New techniques, such as cortical-thickness measurements, surface morphometry and diffusion tensor imaging help to understand in more detail the patterns of abnormalities. More work is required, involving the use of large and homogeneous samples, to investigate the neuroanatomical determinants and their role in aetiology of ASD. The goal of this review is to summarise the available structural neuroimaging data and examine their implication for understanding of the neurobiology of ASD.

Słowa klucze: zaburzenia ze spektrum autyzmu, etiologia, neuroobrazowanie

Key words: autistic spectrum disorder, aetiology, neuroimaging

Wprowadzenie

Zaburzenia należące do tzw. spektrum autyzmu (Autistic Spectrum Disorder, ASD) charakteryzują się występowaniem nieprawidłowości w zakresie rozwoju relacji społecznych, komunikacji, zachowania oraz funkcji poznawczych [1]. Mimo historii liczącej ponad 60 lat [2] ich przyczyny nie zostały w pełni wyjaśnione. Na podstawie obecnego stanu wiedzy można przyjąć, że są to zaburzenia o podłożu neurologicznym uwarunkowanym konstytucyjnie i przekazywanym genetycznie, przy czym istotną rolę odgrywają również czynniki biologiczne związane z nieprawidłowościami rozwoju lub uszkodzeniem OUN w okresie prenatalnym, perinatalnym lub postnatalnym. Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat, mające na celu wyjaśnienie etiologii tej

grupy zaburzeń, ukierunkowane zostały w dużej mierze na diagnozowanie nieprawidłowości neuroanatomicznych, ale również zależności zachodzących między funkcjami określonych struktur OUN a objawami obserwowanymi na poziomie poznawczym i behawioralnym.

Udzielenie odpowiedzi na pytanie dotyczące uwarunkowań neuroanatomicznych jakiegokolwiek zespołu objawowego jest przede wszystkim pochodną możliwości technologicznych, czyli zastosowania określonych metod obrazowania. W przypadku zaburzeń autystycznych pierwszymi wykorzystywanymi metodami mającymi na celu wolumetryczną ocenę OUN było wykonywanie pomiarów głowy oraz pośmiertnych badań autopsyjnych. Rozwój metod obrazowania, w tym tomografii komputerowej (CT) oraz rezonansu magnetycznego (MRI), pozwolił na dokładniejszą ocenę anatomiczną, w tym dokonanie pomiarów w zakresie objętości określonych struktur. Jak się jednak okazało, nawet klasyczna metoda MRI nie jest wystarczająco dokładna. Pomiary morfometryczne i wolumetryczne opierają się w niej bowiem na wytypowaniu określonych obszarów (tzw. region of interest, ROI) i dokonaniu subiektywnych, uzależnionych od poziomu umiejętności badającego pomiarów. Postęp w zakresie metod służących pozyskiwaniu i analizie danych zaowocował pojawieniem się tzw. voxel based morphometry (VBM). Jest to technika całkowicie automatyczna, dostarczająca informacji na temat nieprawidłowości w obrębie istoty szarej i białej w całym mózgu, bez hipotetycznych założeń co do ewentualnych ich lokalizacji [3], pozwalająca na wykrycie nawet bardzo subtelnych różnic (pierwsze badanie z wykorzystaniem VBM w grupie osób z ASD pojawiło się w 1999 r.). Udoskonalanie powyższej technologii pozwala na jeszcze dokładniejsze badanie zmian ilościowych. Ocena objętości istoty szarej w obrębie kory mózgowej dokonywana jest obecnie poprzez określenie dwóch parametrów: grubości warstwy korowej (tzw. cortical thickness) oraz powierzchni danego obszaru (tzw. surface area). Uważa się, że parametry te odzwierciedlają różne procesy neurobiologiczne – grubość warstwy korowej jest pochodną procesu migracji neuronów i mielinizacji dokonującej się na granicy istoty szarej i białej, zaś powierzchnia pola zmienia się w zależności od stopnia pofałdowania kory mózgowej (kształtowanie się liczby i głębokość zakrętów/bruzd). Kolejna technologia umożliwia badanie struktury istoty białej. Za pomocą metody DTI (diffusion tensor imaging) można dokonać pomiaru stopnia dyfuzji cząsteczek wody w obrębie tkanek i na podstawie zaobserwowanych różnic wnioskować o nieprawidłowościach struktury istoty białej [4] (dyfuzja w obrębie istoty białej jest bardziej ograniczona niż w istocie szarej). W tym celu wyznaczane są wektory służące do opisu stopnia dyfuzji w poszczególnych kierunkach (w płaszczyznach promieniowej i podłużnej), które odzwierciedlają integralność mieliny oraz samych aksonów (rozmişczenie mikrotubul, mikrofilamentów, transport aksonalny). Dokonuje się również wyznaczenia średniego stopnia dyfuzji (tzw. wskaźnik FA), przy czym jego niższa wartość jest interpretowana jako wyraz gorszej organizacji struktury włókien nerwowych.

Celem pracy jest dokonanie aktualnego przeglądu badań poświęconych neuroobrazowaniu strukturalnemu w ASD, ze szczególnym uwzględnieniem badań wolumetrycznych oraz ukierunkowanych na analizę zmian ilościowych w obrębie istoty szarej i białej.

Neuroobrazowanie strukturalne

Najwcześniejsze sugestie dotyczące nieprawidłowej budowy OUN w omawianej grupie zaburzeń pochodzą z oryginalnej pracy Kanner [2], który zwrócił uwagę na przekraczające normy wymiary głowy u 5 spośród 11 opisywanych pacjentów. Obserwacja ta stała się punktem wyjścia wielu badań mających na celu udowodnienie występowania zwiększonej objętości mózgu u osób z autyzmem. Jak się wydaje, jest to obszar badawczy, w którym wyniki prac spójnie i konsekwentnie potwierdzają tę zależność [5–12]. Obecnie uważa się, że u osób z autyzmem dochodzi do nadmiernego przyspieszenia wzrostu objętości mózgowia w okresie wczesnego dzieciństwa (około 9–12 m.ż.), co powoduje, że ok. 2–4 r.ż. jest o ok. 10% większy niż u dzieci zdrowych. Nadmierny wzrost obejmuje zarówno istotę szarą, jak i białą, chociaż niektórzy badacze twierdzą, że proces ten jest związany przede wszystkim z istotą białą [6, 13]. Po okresie nadmiernego wzrostu następuje okres bardzo wyraźnego jego zahamowania, co pozwala przyjąć, że zwiększone rozmiary mózgu osób z autyzmem pozostają w zależności od wieku [7, 8, 10, 12]. Uważa się również, że w późniejszym czasie procesy starzenia się mózgu przebiegają w sposób wyraźnie różny u osób z autyzmem i u osób zdrowych [9]. Stąd też neurobiologiczne uwarunkowania zaburzeń ze spektrum autyzmu mogą być w pewnym zakresie rozumiane w kontekście bardzo wczesnie pojawiających się różnic rozwoju OUN, które następnie modyfikują i determinują sposób jego dojrzewania i funkcjonowania w ciągu życia.

Logiczną konsekwencją powyższych obserwacji było podjęcie badań wolumetrycznych, które miały doprecyzować, czy wśród osób z ASD nieprawidłowe wymiary mózgowia dotyczą jakichś charakterystycznych dla tej grupy zaburzeń obszarów mózgu. Warto przypomnieć, że pierwsze tego typu badania z wykorzystaniem MRI pojawiły się w latach 80. XX wieku i od tego czasu opublikowano ponad 200 prac w tym zakresie. Wyniki uzyskane w części z nich nigdy nie zostały zweryfikowane w innych pracach, z kolei w innych pozostają w opozycji do siebie. Struktury, na które najczęściej zwraca się uwagę, to mózdzek, ciało migdałowe, hipokamp, ciało modzelowate i obręcz. Jedne z pierwszych obserwacji dotyczyły hipoplazji robaka mózdzku (VI i VII płacik) w grupie osób z autyzmem [14]. Mimo że autorzy innych prac uzyskiwali zróżnicowane wyniki, a część wiązała występowanie takich zmian bardziej z upośledzeniem umysłowym niż autyzmem [15], to jednak metaanaliza prac przeprowadzona przez Stanfielda i wsp. [16] pozwala przyjąć tę zależność za prawdziwą. Wyniki badań poświęconych strukturom układu limbicznego (hipokamp, ciało migdałowe, obręcz) są niespójne (obustronne zmniejszenie objętości hipokampa [17] vs. zwiększenie wielkości [18], zmniejszona objętość ciała migdałowego [17] vs. zwiększona objętość [18] vs. brak takich zależności [19]) lub stanowią pojedyncze obserwacje (mniejsza objętość obręczy [19]). Warto zwrócić jednak uwagę na dwie metaanalizy prac poświęconych objętości ciała migdałowego [16, 20], z których wynika, że istotnie zwiększenie wymiarów tej struktury jest charakterystyczne, ale tylko dla małych dzieci z autyzmem. Z kolei dość spójne wydają się poglądy dotyczące ciała modzelowatego – poszczególne doniesienia i wyniki metaanaliz [16, 21] wskazują na redukcję jego wielkości u osób z ASD, co może oznaczać potencjalny wpływ

mniej liczby połączeń międzypółkulowych na występowanie ASD. Warto w tym miejscu wspomnieć także o badaniach poświęconych jądom podstawnym. Wykazano zwiększenie objętości jądra ogoniastego u osób z ASD, przy czym rozmiary tej struktury dodatnio korelowały z nasileniem powtarzalnych i stereotypowych zachowań osób chorujących [22]. Pojedyncze badania dowodzą także występowania nieprawidłowości w objętości płatów czołowych, skroniowych, ciemieniowych, wzgórza oraz pnia mózgu w grupach osób z ASD [23].

Jak wspomniano we wprowadzeniu, oprócz badań ukierunkowanych na występowanie różnic w całkowitej objętości mózgowia bądź poszczególnych struktur, szczególną uwagę poświęca się obecnie badaniu zmian ilościowych w obrębie istoty szarej i białej. Pierwsze badania dotyczące grubości warstw korowych istoty szarej u dorosłych osób z ASD przeprowadzili Hadjikhani i wsp. [24], wykazując obecność cieńszych warstw w porównaniu z grupą kontrolną w obrębie obszarów odpowiedzialnych za funkcje społeczne i system neuronów lustrzanych. Z kolei Hardan i wsp. [25] w pracy z udziałem dzieci z ASD stwierdzili, że mniejsza grubość warstw korowych dotyczy całego mózgu, szczególnie płatów skroniowych i potylicznych, przy czym zmniejszenie grubości warstw jest zależne od wieku (nie wszyscy badacze potwierdzają ten związek [26]). Celem kilku badań było również określenie wzorców pofałdowania warstwy korowej (określenie pola powierzchni warstw korowych określonych obszarów). Ich wyniki świadczą o atypowym rozmieszczeniu zakrętów i bruzd oraz ich głębokości u dzieci i młodzieży z ASD, a zwłaszcza małych dzieci [27, 28]. Podsumowaniem prac w tym zakresie jest metaanaliza badań Via i wsp. [29]. Szczególnym celem badaczy było zastanowienie się, na ile podział ASD, postulowany w ostatnich latach, na zaburzenia autystyczne i zespół Aspergera (ZA) ma swoje uzasadnienie neurobiologiczne. Metaanaliza dotyczyła badań wolumetrycznych wykonanych metodą VBM w celu pogłębienia wiedzy na temat różnic w objętości istoty szarej w ASD oraz analizy potencjalnych neurobiologicznych różnic pomiędzy różnymi jednostkami ASD i podtypami. Dane dotyczyły badań z lat 1999–2010 i obejmowały łącznie 24 prace, w których uczestniczyło 496 pacjentów z ASD oraz 471 osób z grup kontrolnych. Prace były analizowane nie tylko pod kątem uzyskanych wyników pomiarów wolumetrycznych, ale także danych demograficznych, klinicznych i zastosowanych metodologii badawczych. W wyniku powyższej analizy stwierdzono brak istotnych różnic w całkowitej objętości istoty szarej pomiędzy grupami z ASD a grupami kontrolnymi. U osób z ASD wykazano jednak zmniejszoną objętość istoty szarej obustronnie w kompleksie ciała migdałowatego i hipokampa oraz obustronnie w przedklinku (pole leżące do przodu od bruzdy ciemieniowo-potylicznej). Stwierdzono również niewielki wzrost objętości istoty szarej w środkowej części dolnego zakrętu czołowego. Nie wykazano istotnych różnic w obrębie całościowej czy też powiązanej z poszczególnymi obszarami objętości istoty szarej pomiędzy zaburzeniami autystycznymi a ZA (według autorów brak tych różnic ma istotne implikacje nozologiczne dla DSM-V). Zmniejszenie objętości istoty szarej w obrębie prawego przedklinku było statystycznie wyższe wśród osób dorosłych z ASD w porównaniu z adolescentami z ASD.

Z kolei wyniki większości badań poświęconych analizie jakościowej i ilościowej istoty białej osób z ASD świadczą o mniejszych wartościach wskaźnika FA (średni

stopień dyfuzji) wyznaczonego metodą DTI w grupach dzieci i dorosłych z ASD [30–33], mimo że opisywane lokalizacje są zmienne (np. obszary oczodołowo-czołowe, środkowe przedczołowe, płaty skroniowe, ciało modzelowate, kora obręczy, pęczek haczykowaty i łukowaty, drogi odmóżdżkowe, torebka wewnętrzna). Zmniejszenie wartości wskaźnika FA wskazuje na gorszą jakościowo organizację istoty białej. Z kolei w części prac wykazano wzrost FA u małych dzieci [34] lub adolescentów [35], sugerując również związek z wiekiem.

Podsumowanie

Uwzględniając przytoczone powyżej wyniki, można przyjąć, że występowanie specyficznych nieprawidłowości w obrębie anatomii i rozwoju mózgowia jest cechą charakterystyczną dla grup osób z ASD. Zaobserwowane nieprawidłowości w obrębie istoty szarej i białej sugerują istnienie nieprawidłowego programu rozwojowego OUN. Gorsza organizacja w obrębie istoty białej, nieprawidłowa grubość warstw korowych oraz atypowe wzorce pofałdowania kory mózgowej najprawdopodobniej odzwierciedlają zaburzenia w zakresie migracji neuronów, organizacji korowej i mielinizacji OUN. Oczywiście nadal przedmiotem badań i dyskusji pozostaje związek zmian neurobiologicznych ze zmianami na poziomie genetycznym. Wyniki prezentowanych badań nie zawsze są spójne, co w pewnym stopniu wskazuje na ograniczenia związane z technicznymi możliwościami badania regionów będących obszarem zainteresowania oraz na heterogenność zaburzeń w obrębie spektrum autystycznego. Dodatkowym jednak problemem, na który warto zwrócić uwagę, jest odpowiedni dobór osób do grup badanych oraz kontrolnych. Brak powtarzalności wyników może wiązać się także z włączeniem do badań osób o różnym poziomie funkcjonowania intelektualnego, zróżnicowanych wiekowo, czy też takich, u których występują dodatkowe schorzenia lub problemy behawioralne. Klasycznym przykładem są badania grubości warstw korowych, na wyniki których może mieć wpływ nie tylko obecność ASD, ale także możliwości intelektualne osoby badanej (również z grupy kontrolnej). Wszystko to stwarza potrzebę dalszego rozwoju i udoskonalania technologii badawczych, a także powadzenia badań w bardziej jednorodnych grupach, co być może umożliwi znalezienie zależności pomiędzy obecnością specyficznych zmian neuroanatomicznych a takimi parametrami, jak wiek, poziom funkcjonowania poznawczego lub społecznego.

В изыскании причин нарушений со спектром аутизма.

Часть I. структуральный анализ

Содержание

Несмотря на то, что этиология нарушений со спектром аутизма (СА) недостаточно выяснена, то в последнее время расширены исследования над нейроанатомическими отклонениями и их связи с клиническими симптомами. Исследования, посвященные структурному анализу при АС приносят разнородность результатов. Наиболее сжатой обсервацией является появление ускоренного роста мозга на ранних этапах развития. Существенную роль играют также специфические районы, особенно лобные области мозга, лимбические, базальные ядра и мозжечек. Существуют данные, подтверждающие количественные отклонения в серой мозговой структуре и белого вещества. Новые техники, такие как измерение толщины корковых масс и

их поверхности, а также измерение диффузии частичек воды в тканях позволяют на лучшее понимание этих наблюдений. Необходимы последующие исследования в более многочисленных и более однородных группах для определения детерминанта нейроанатомического и его роль в биологии АС и определение импликаций в понимании нейробиологии АС.

Слова-ключи: нарушения со спектром аутизма, этиология, структурный анализ

Auf der Suche nach Ursachen der Störungen mit Autismusspektrum.

Teil. 1: strukturelle Neurobildung

Zusammenfassung

Obwohl die Ätiologie der Störungen mit Autismusspektrum (autistic-spectrum disorder – ASD) bis zum Ende noch nicht untersucht wurde, werden große Fortschritte bei der Untersuchung der neuroanatomischen Unrichtigkeiten und ihren Zusammenhängen mit klinischen Symptomen gemacht. Die Studien an der strukturellen Neurobildung in ASD bringen unterschiedliche Ergebnisse. Die meist kohärente Beobachtung ist die abnorme Hirngröße auf frühen Entwicklungsstadien. Eine signifikante Rolle spielen auch besondere Bereiche, insbesondere Stirnstrukturen, limbische Strukturen, Basalganglien und Zerebellum. Es gibt Angaben, die quantitative Unrichtigkeiten im Bereich der grauen und weißen Substanz bestätigen. Neue Techniken, wie die Messung der Dicke der Schichten von Großhirnrinde und ihrer Flächen und Messung des Diffusionsgrades der Wasserteilchen helfen diese Beobachtungen besser zu verstehen.

Weitere Studien sind notwendig, auch in zahlreicheren und mehr einheitlichen Gruppen, um neuroanatomische Determinante und ihre Rolle in der Ätiologie von ASD bestimmen zu können. Das Ziel der vorliegenden Übersicht ist die Zusammenfassung der zugänglichen Angaben zu der strukturellen Neurobildung in ASD und die Überlegung der Implikationen im Sinne der ASD - Neurobiologie.

Schlüsselwörter: Störungen mit Autismusspektrum, Ätiologie, Neurobildung

A la recherche de l'étiologie des troubles du spectre autistique (TSA).

Part 1. La neuroimagerie structurelle

Résumé

Bien que l'étiologie des troubles du spectre autistique (TSA) reste peu claire pendant les dernières années on observe l'énorme progrès dans la connaissance des anomalies neuroanatomiques et leurs corrélations avec les symptômes cliniques. Les recherches concernant la neuroimagerie structurelle de TSA apportent les résultats variés. L'accroissement accéléré de la cerveau durant les étapes très tôt de son développement est souvent observé. On note aussi que les régions spécifiques – frontales, limbiques, ganglion de la base, cérébelleux jouent aussi le rôle très important. Il y a aussi des données attestant les anomalies de la matière grise et blanche. Les techniques nouvelles telles que le mesurage des couches du cortex cérébral, la morphométrie des surfaces et la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau aident à mieux comprendre ces anomalies. Il est évident qu'il faut continuer ces recherches dans les groupes plus grands et homogènes pour mieux connaître ces déterminants neuroanatomiques et leur rôle dans le TSA. Ce travail cherche à résumer les recherches concernant la neuroimagerie structurelle et à analyser leurs implications pour l'étiologie de TSA.

Mots-clés : troubles du spectre autistique, étiologie, neuroimagerie

Piśmiennictwo

1. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Text revision (DSM-IV).* Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Kanner L. *Child Psychiatry.* Third edition. Springfield: Charles C. Thomas Publisher; 1962.

3. Ashburner J, Friston KJ. *Voxel-based morphometry-the methods*. Neuroimage 2000; 11: 805–821.
4. Mori S, Zhang J. *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research*. Neuron 2006; 51: 527–539.
5. Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. *Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 1996; 35: 530–536.
6. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study*. Neurology 2001; 57: 245–254.
7. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. *Effects of age on brain volume and head circumference in autism*. Neurology 2002; 59: 175–183.
8. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. *Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects*. Neuroimage 2002; 16: 1038–1051.
9. McAlonan GM, Daly E, Kumari V I in. *Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome*. Brain 2002; 125: 1594–1606.
10. Courchesne E. *Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth*. Men. Ret. Dis. Res. Rev. 2004; 10: 106–111.
11. Carper RA, Courchesne E. *Localized enlargement of the frontal cortex in early autism*. Biol. Psychiatry 2005; 57: 126–133.
12. Redcay E, Courchesne E. *When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 1–9.
13. Herbert MR, Zeigler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, Hodgson J, Adrien KT, Steele S, Makris N, Kennedy D, Harris GJ Jr, Caviness VS. *Dissociation of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys*. Brain 2003; 126: 1182–1192.
14. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. *Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism*. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 1349–1354.
15. Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. *An MRI study of autism: the cerebellum revisited*. Neurology 1997; 49: 546–551.
16. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. *Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies*. Eur. Psychiatry 2008; 23: 289–299.
17. Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, Barta PE, Pearlson GD. *MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults*. Neurology 1999; 53: 2145–2150.
18. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N. *Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism*. Neuroreport 2000; 11: 2931–2935.
19. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, Hollander E. *Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 1994–2001.
20. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. *Neuroanatomy of autism*. Trends Neurosci. 2008; 31: 137–145.
21. Hardan AY, Libove RA, Keshavan MS, Melhem NM, Minshew NJ. *A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism*. Biol. Psychiatry 2009; 66: 320–326.
22. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, Wasserman S, Soorya L, Buchsbaum M. *Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism*. Biol. Psychiatry 2005; 58: 226–232.

23. Anagnostou E, Taylor M. *Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here?* Mol. Autism 2011; 2: 4.
24. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. *Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism.* Cereb. Cortex 2006; 16: 1276–1282.
25. Hardan AY, Muddasani S, Vemulapalli M, Keshavan MS, Minshew NJ. *An MRI study of increased cortical thickness in autism.* Am. J. Psychiatry 2006; 163 (7): 1290–1292.
26. Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, Bolton PF, Paus T, Murphy DG. *Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age.* Cereb. Cortex 2010; 20 (6): 1332–1340.
27. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, Sadoun T, Heinrichen L, Toga AW. *Cortical sulcal maps in autism.* Cereb. Cortex 2003; 13: 728–735.
28. Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, Schumann CM, Rivera SM, Amaral DG, Van Essen DC. *Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry.* J. Neurosci. 2007; 27: 11725–11735.
29. Via E, Radau J, Cardoner N, Happé F, Mataix-Cols D. *Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder?* Arch. Gen. Psychiatry. 2011; 68: 409–418.
30. Brito AR, Vasconcelos MM, Domingues RC, Hygino da Cruz LC Jr, Rodrigues Lde S, Gasparetto EL, Calçada CA. *Diffusion tensor imaging findings in school-aged autistic children.* J. Neuroimaging 2009; 19: 337–343.
31. Cheung C, Chua SE, Cheung V, Khong PL, Tai KS, Wong TK, Ho TP, McAlonan GM. *White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism.* J. Child. Psychol. Psychiatry 2009; 50: 1102–1112.
32. 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: 86–95.
33. Lee JE, Chung MK, Lazar M, DuBray MB, Kim J, Bigler ED, Lainhart JE, Alexander AL. *A study of diffusion tensor imaging by tissue-specific, smoothing-compensated voxel-based analysis.* Neuroimage 2009; 44: 870–883.
34. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, Even A, Levy Y, Ben Sira L. *Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study.* Neuroimage 2007; 37: 40–47.
35. Cheng Y, Chou KH, Chen IY, Fan YT, Decety J, Lin CP. *Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders.* Neuroimage 2010; 50: 873–882.

Praca finansowana z działalności statutowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (grant nr 2M7/W12005) oraz grantu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (decyzja nr 1025/B/P01/2009/36)

Adres: Anita Bryńska
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego WUM
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24

Otrzymano: 10.10.2011
Zrecenzowano: 30.10.2012
Otrzymano po poprawie: 5.11.2012
Przyjęto do druku: 8.11.2012
Adujacja: A. K.