

W poszukiwaniu przyczyn zaburzeń ze spektrum autyzmu – neuroobrazowanie funkcjonalne (część II)

Seeking the aetiology of autistic spectrum disorder. Part 2: functional neuroimaging

Anita Bryńska

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

Summary

Multiple functional imaging techniques help to a better understanding of the neurobiological basis of autism-spectrum disorders (ASD). The early functional imaging studies on ASD focused on task-specific methods related to core symptom domains and explored patterns of activation in response to face processing, theory of mind tasks, language processing and executive function tasks. On the other hand, fMRI research in ASD focused on the development of functional connectivity methods and has provided evidence of alterations in cortical connectivity in ASD and establish autism as a disorder of under-connectivity among the brain regions participating in cortical networks. This atypical functional connectivity in ASD results in inefficiency and poor integration of processing in network connections to achieve task performance. The goal of this review is to summarise the actual neuroimaging functional data and examine their implication for understanding of the neurobiology of ASD.

Słowa kluczowe: zaburzenia ze spektrum autyzmu, etiologia, neuroobrazowanie

Key words: autistic spectrum disorder, aetiology, neuroimaging

Wprowadzenie

Etiologia zaburzeń ze spektrum autyzmu (autistic spectrum disorder, ASD) jest wieloczynnikowa, przy czym szczególną rolę przypisuje się uwarunkowaniom neurobiologicznym. Badania funkcjonalne pozwalają nie tylko na powiązanie obszarów mózgu z funkcjami OUN, ale są przede wszystkim podstawą wnioskowania o zaburzeniach czynności określonych struktur, a zatem lepszego rozumienia mechanizmów zaburzeń. Uzyskiwane w nich wyniki opisują poziom aktywności synaptycznej podczas spoczynku (tzw. neuroobrazowanie funkcjonalne spoczynkowe) oraz podczas wykonywania różnych paradygmatów badawczych (tzw. neuroobrazowanie funkcjonalne czynnościowe). Nowoczesne generacje technik służących pozyskiwaniu takich danych to przede wszystkim pozytronowa tomografia emisyjna (PET; pomiar zmian metabo-

lizmu/utylicacji glukozy), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT; pomiar zmian perfuzji mózgowej) oraz funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI; pomiar zmian utlenowania krwi). Wiele prac poświęcono neuroobrazowaniu czynnościowemu w ASD, przy czym w większości z nich stosowano fMRI z wykorzystaniem zadań odzwierciedlających podstawowe grupy deficytów obserwowanych na poziomie klinicznym. Drugi bardzo ważny obszar badań fMRI koncentruje się na rozwoju połączeń funkcjonalnych (functional connectivity fMRI, fc-fMRI) w obrębie sieci neuronalnych poszczególnych struktur oraz połączeń między obszarami zaangażowanymi w zadania. Obecność nieprawidłowej organizacji sieci neuronalnych może być weryfikowana poprzez oznaczenie biochemicznych markerów integralności istoty białej i szarej. Dzięki spektroskopii rezonansu magnetycznego MRI (magnetic resonance spectroscopy, MRS) możliwe jest określenie profilu biochemicznego metabolitów mózgowych, spośród których najczęściej oznaczanym jest n-acetylo-aspartat (NAA). Celem pracy jest dokonanie aktualnego przeglądu badań poświęconych neuroobrazowaniu funkcjonalnemu w ASD, ze szczególnym uwzględnieniem badań fMRI.

Neuroobrazowanie funkcjonalne spoczynkowe

Pierwsze funkcjonalne spoczynkowe badania neuroobrazujące prowadzone w grupach z ASD nie wykazały istotnych różnic (lub bardzo niewielkie) w zakresie spoczynkowej utylizacji glukozy lub perfuzji mózgowej w badanych obszarach mózgu [1, 2]. Warto jednak podkreślić liczne ograniczenia metodologiczne tych prac, z których najważniejsze jest dokonanie analizy danych w oparciu o wytypowanie określonych obszarów (region of interest, ROI), co w konsekwencji może uniemożliwić uchwycenie wszystkich potencjalnych nieprawidłowości. W nowszych badaniach z użyciem SPECT stwierdzono jednak zlokalizowane obustronnie zmiany w postaci hipoperfuzji obszarów skroniowych u dzieci z ASD [3], szczególnie w okolicach górnego zakrętu skroniowego i górnej bruzdy skroniowej. Jak się wydaje, obserwacja ta jest bardzo ważna, gdyż skroniowa kora asocjacyjna ma liczne połączenia z obszarami czołowymi, ciemieniowymi i układem limbicznym, a płat skroniowy odgrywa ważną rolę w przetwarzaniu bodźców środowiskowych w ustrukturyzowane wzorce aktywności neuronalnej, a także w naśladowaniu zachowań innych oraz percepcji ludzkiego głosu [4].

Neuroobrazowanie funkcjonalne czynnościowe

Najczęściej wykorzystywaną metodą badań czynnościowych fMRI w grupach osób z ASD jest konstruowanie paradygmatów badawczych ukierunkowanych na zadania badające umiejętności w zakresie teorii umysłu (theory of mind, ToM), deficyty społeczne oraz analizujące procesy językowe (przetwarzanie semantyczne lub leksykalno-semantyczne). Stosunkowo najtrudniejszym do zbadania obszarem objawowym ASD są zrytualizowane zachowania, gdyż wymagają konstruowania skomplikowanych paradygmatów uwzględniających różne funkcje wykonawcze (executive function, EF). Tylko jedno badanie poświęcono określeniu profilu aktywacji całego mózgu

osób dorosłych z ASD (zadanie polegające na oglądaniu filmu) [5]. Wykazano w nim liczne zmiany we wzorcach aktywności korowej osób z ASD, w rozległych obszarach od pierwotnej kory czuciowej do wyższych poziomów kory asocjacyjnej, przy czym zmiany te miały charakter idiosynkratyczny (w odróżnieniu od grupy kontrolnej osoby z ASD aktywowały te same obszary i tak samo przy kolejnych projekcjach filmu).

Paradygmaty czynnościowe ukierunkowane na ToM

Paradygmaty czynnościowe fMRI badające sposób przetwarzania wyrazu emocjonalnego twarzy były wielokrotnie wykorzystywane jako zadania powiązane z umiejętnościami w zakresie ToM [6], przy czym najczęściej pojawiającą się obserwacją, choć nie uniwersalną, jest zmniejszenie aktywacji w zakręcie wrzecionowatym (zakręt potyliczno-skroniowy przyśrodkowy płata skroniowego) u osób z ASD. Uważa się jednak, że taki wzorec aktywacji nie jest tylko i wyłącznie odzwierciedleniem mniej sprawnego, a co za tym idzie wolniejszego, wykonywania tego typu zadań. W pracach dodatkowo badających pamięć operacyjną w zadaniach związanych z przetwarzaniem wyrazu emocjonalnego twarzy, w grupach z ASD wykazano także zmniejszenie aktywacji w lewym dolnym rejonie przedczołowym (obszar odpowiedzialny za przetwarzanie werbalne i podtrzymywanie zadania w pamięci operacyjnej) i w prawym tylnym rejonie skroniowym (obszar odpowiedzialny za przetwarzanie zadań ToM) [7]. Wyniki pozwalają przyjąć, że osoby z ASD analizują wyraz twarzy w sposób przypominający analizę zwykłego obiektu (przedmiotu), a nie w kontekście nadania mu emocjonalnego znaczenia, przypisanego ludzkim odczuciom. Część prac opisuje również nieprawidłowe wzorce aktywacji w obrębie ciał migdałowatych w ASD w tej grupie zadań [8]. Bardzo ciekawych wniosków dostarcza również praca Pierce i Redcay [9], które w paradygmacie badawczym uwzględniły fotografie osób znanych (twarz matki, twarz dziecka) oraz nieznanych. Jak się okazało, w przypadku prezentacji zdjęć osób znanych wielkość aktywacji w obrębie zakrętu wrzecionowatego była podobna w grupie z ASD i grupie kontrolnej, w odróżnieniu od odpowiedzi na twarz osoby nieznanej (zdecydowanie mniejsza aktywacja w grupie z ASD). Dodatkowo jednak stwierdzono zmniejszenie poziomu aktywacji w przedniej i tylnej części zakrętu obręczy w grupie dzieci z ASD w odpowiedzi na prezentację twarzy osoby znanej, co może oznaczać, że nie były one jednak w stanie, nawet w takiej sytuacji, uaktywnić rozległych sieci neuronalnych wspomagających wykonanie zadania. Proces przetwarzania wyrazu emocjonalnego twarzy powinien być zatem rozumiany w kontekście pobudzenia sieci neuronalnych, a nie jako funkcja zlokalizowana w konkretnej strukturze.

Jedną z konsekwencji deficytów w zakresie ToM jest nieprawidłowa odpowiedź na wzmocnienia o charakterze społecznym, stąd też badanie aktywacji fMRI wzbudzanych w odpowiedzi na oczekiwanie nagrody może być odzwierciedleniem tych nieprawidłowości. W pracy Schmitz i wsp. [10] niewielka nagroda pieniężna była przydzielana za wykonanie zadania polegającego na utrzymaniu przez pewien czas uwagi na prezentowanym bodźcu. W grupie osób z ASD zaobserwowano nasilenie aktywacji fMRI po lewej stronie, w przedniej dziobowej części zakrętu obręczy, korelujące z poziomem upośledzenia funkcjonowania społecznego. Nie stwierdzono

natomiast różnic w zakresie parametrów behawioralnych, co oznacza, że osoby z ASD, jak i osoby z grupy kontrolnej jednakowo sprawnie wykonywały zadanie. Wymieniona powyżej część zakrętu obręczy jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za poznawcze aspekty oceny błędów i ryzyka w trakcie wykonywania zadań wzmacnianych pozytywnie (nagradzanych), podczas gdy część ogonowa przedniej części zakrętu obręczy jest zaangażowana w funkcje emocjonalne. Autorzy badania uważają, że ta nadmierna aktywacja może odzwierciedlać kompensacyjną aktywność tej części zakrętu obręczy w sytuacji skupienia się na zadaniu związanym z nagrodą bądź świadczyć o większym motywacyjnym znaczeniu nagrody pieniężnej dla osób z ASD w porównaniu z grupą kontrolną.

Paradygmaty czynnościowe ukierunkowane na funkcje wykonawcze

W przeciwieństwie do podejścia opisującego deficyty w zakresie ToM jako najbardziej specyficzne dla ASD, część badaczy postuluje, że informacje dotyczące stanu umysłu są przetwarzane w sposób bardziej ogólny, na poziomie funkcji wykonawczych (czasami łącznie określanych mianem kontroli poznawczej) [11]. Uważa się również, że deficyty EF (zwłaszcza w zakresie zdolności planowania, giętkości poznawczej i organizacji działań) wiążą się z występowaniem zrytualizowanych, sztywnych i powtarzalnych zachowań u osób z ASD. W pracy Shafritz i wsp. [12] wykazano mniejsze aktywacje w rejonach czołowych, prążkowych oraz ciemieniowych u osób z ASD w paradygmatach czynnościowych fMRI powiązanych z EF, przy czym nasilenie zachowań zrytualizowanych negatywnie korelowało z wielkością aktywacji w przedniej części zakrętu obręczy i tylnych obszarach ciemieniowych. Z kolei w badaniu Dichtera i wsp. [13] w zadaniach ukierunkowanych na EF wykorzystano bodźce o charakterze społecznym (twarze) i obojętnym (kształty geometryczne). Uzyskano nadmierne aktywacje w grzbietowo-środkowej korze przedczołowej przylegającej do grzbietowej przedniej kory obręczy w grupie z ASD w obu zadaniach, przy czym wielkość aktywacji w zadaniach z użyciem bodźców społecznych w grzbietowej przedniej korze obręczy korelowała ze stopniem upośledzenia funkcjonowania społecznego. Według autorów pozwala to wiązać ten obszar z uszkodzeniem procesów kontroli poznawczej w odniesieniu do bodźców społecznych. W przypadku zadań wymagających dłuższego utrzymywania zadania w pamięci operacyjnej i powstrzymywania się od udzielenia odpowiedzi [14] wykazano słabsze aktywacje w przednich rejonach przedczołowych (BA 10), rejonach ciemieniowych (BA 7BA40) oraz potylicznych (BA 18) w grupie z ASD (mniejszej integralności sieci neuronalnych w tych obszarach).

Paradygmaty czynnościowe ukierunkowane na procesy językowe

Część badań czynnościowych w tym zakresie dotyczy przetwarzania bodźców językowych na poziomie słuchowym. Wykazano w nich zmniejszenie aktywacji w obrębie kory skroniowej u osób z ASD z mniej zaznaczoną przewagą aktywacji (zmniejszenie lateralizacji) w obszarach lewopółkulowych [15], a także mniejszą aktywność w obrębie okolic płatów czołowych po lewej stronie (BA 46) [16]. Z kolei w pracy

Justa i wsp. [17] z wykorzystaniem paradygmatu czynnościowego fMRI związanego z rozumieniem zdań, w grupie z ASD stwierdzono zmniejszenie aktywacji w polu Broki wraz ze wzrostem aktywacji w polu Wernickego (zwłaszcza BA 21 i 22). Dodatkowo zaobserwowano gorszą synchronizację sygnałów pomiędzy tymi obszarami, co zdaniem autorów świadczy o deficycie połączeń funkcjonalnych między przednimi i tylnymi obszarami językowymi. Z kolei badania fMRI ukierunkowane na procesy semantyczne wskazują na atypowe wzorce przetwarzania semantycznego i organizację tych procesów w ASD. W badaniu Harrisa i wsp. [18] wykazano zmniejszoną aktywność w polu Broki z towarzyszącym wzrostem aktywności w obrębie lewej okolicy skroniowej (pole Wernickego). Osoby z ASD aktywowały te obszary zarówno w zadaniach semantycznych, jak i percepcyjnych, podczas gdy grupa kontrolna tylko w zadaniach semantycznych. Dodatkowo w grupie kontrolnej stwierdzono wzrost aktywności w górnym środkowym zakręcie czołowym i prawej półkuli mózdzku. W świetle powyższych wyników autorzy są skłonni twierdzić, że to właśnie nieprawidłowości w rozwoju połączeń funkcjonalnych w sieciach neuronalnych w obrębie pola Broki są przyczyną deficytów komunikacyjnych, a zwłaszcza semantycznych. Z kolei Gafferey i wsp. [19] wykazali w grupie z ASD mniejszą niż w grupie kontrolnej aktywację w lewym dolnym regionie czołowym oraz zwiększoną aktywację w korze wzrokowej, co korelowało z narastającą ilością błędów w zadaniach semantycznych. W pracy Knaus i wsp. [20] z udziałem adolescentów z ASD wykazano większą aktywację w polu Broki z jednocześnie mniej zaznaczoną lateralizacją funkcji niż w przypadku osób zdrowych. W grupie kontrolnej w obszarach lewopółkulowych wielkości aktywacji w korze czołowej i skroniowej były skorelowane. Zdaniem autorów świadczy to o istnieniu różnic w zakresie połączeń funkcjonalnych między krytycznymi polami językowymi, co powoduje mniej skuteczne przekazywanie bodźców w przypadku osób z ASD. Dodatkowym potwierdzeniem tej tezy może być zaobserwowane kompensacyjne zwiększenie aktywności w prawostronnych obszarach czołowych (prawy dolny zakręt czołowy) w zadaniach o charakterze pragmatycznym [21].

Badania fMRI ukierunkowane na analizę połączeń funkcjonalnych (fc-fMRI)

Ocena fc-fMRI jest dokonywana poprzez mierzenie stopnia synchronizacji między czasami aktywacji z różnych obszarów mózgu zaangażowanych w zadanie lub sygnałów rejestrowanych w okresach spoczynku pomiędzy kolejnymi zadaniami w serii. Liczne prace fc-fMRI dostarczają wyników świadczących o nieprawidłowościach w zakresie połączeń funkcjonalnych w ASD, które mogą być w takim kontekście definiowane jako zaburzenia rozwoju sieci neuronalnych [17]. Badania wskazują na deficyt połączeń w obrębie tylnych obszarów czołowych, czego odzwierciedleniem są atypowe wzorce synchronizacji sygnałów w zadaniach z zakresu ToM [6]. Uważa się, że główną przyczyną tych dysfunkcji są właściwości istoty białej decydujące o objętości i jakości sieci neuronalnych, koordynujących proces przetwarzania i integrowania informacji. Kolejne dane dotyczą obszarów potyliczno-ciemieniowych, gdzie w grupach z ASD obserwowany jest wzrost aktywacji, najprawdopodobniej związany ze zwiększeniem ilości lokalnych połączeń funkcjonalnych w tylnych obszarach mózgu. Wyniki badań

wskazują na to, że osoby z ASD podczas przetwarzania bodźców wzrokowych, jak i werbalnych (nawet w odniesieniu do bardzo zaawansowanych zadań poznawczych) wykorzystują przede wszystkim strategię wzrokowo-przestrzenną. Uważa się, że jest to spowodowane deficytem połączeń funkcjonalnych w czołowo-skroniowych obszarach językowych i rozbudową połączeń w obszarach potyliczno-ciemieniowych oraz brzusznych skroniowych, gdzie obserwuje się wzrost aktywacji w grupach z ASD podczas wykonywania tych dwóch rodzajów zadań [22]. Można zatem przyjąć, że poziom umiejętności werbalnych, a w konsekwencji komunikacyjnych osób z ASD, jest powiązany z możliwością wizualizacji bodźców językowych. Oznacza to, że bodźce konkretne i łatwo wyobrażalne będą dobrze rozumiane przez osoby z ASD w odróżnieniu od abstrakcyjnych czy też wieloznacznych (stąd strategię ukierunkowaną na poprawę umiejętności werbalnych osób z ASD powinny uwzględniać używanie jak największej ilości konkretnych instrukcji obrazkowych).

Kolejny obszar obserwacji dotyczy funkcji motorycznych. W tego typu zadaniach osoby zdrowe i z ASD aktywują te same korowe i podkorowe obszary powiązane z funkcjami motorycznymi (środkowo-boczna pierwszorzędowa kora czuciowo-ruchowa, środkowo-boczne obszary wzgórza, obszary mózdkowe, dodatkowa kora ruchowa) [23], przy czym osoby zdrowe zdecydowanie wyraźniej aktywują przednie obszary mózdkowe, podczas gdy grupa z ASD wyraźniej dodatkową korę ruchową. Mimo że różnice w aktywacjach dotyczą bardzo ograniczonych obszarów, to jednak badania fc-fMRI wykazały rozlaną redukcję połączeń funkcjonalnych w obrębie sieci neuronalnych w ASD, w obszarach związanych z automatyczną kontrolą ruchów, a nie świadomą kontrolą poznawczą. Wyniki te mogą pomóc zrozumieć nieprawidłowości w zakresie rozwoju ruchowego dzieci z ASD, jak również deficyty w zakresie rozwoju prawidłowej gestykulacji. W innych pracach – potwierdzających poprzednie obserwacje – aktywacje w obszarach sprawujących poznawczą kontrolę motoryczną w grupie z ASD (obszary przedczołowo-prążkowo-wzgórzowe) były wyraźnie większe niż w grupie kontrolnej, nawet w zadaniach wymagających prostego przetwarzania bodźców czuciowo-ruchowych [24]. Może świadczyć to o kompensacyjnym wzroście połączeń funkcjonalnych sprawujących poznawczą kontrolę motoryczną w stosunku do sieci sprawujących kontrolę automatyczną.

Obiecującą metodą badania połączeń funkcjonalnych jest analiza sygnałów uzyskiwanych w okresach przerw pomiędzy kolejnymi bodźcami w serii. Nie wymaga ona dużej współpracy osoby badanej i umożliwia pozyskanie danych od osób o bardzo zróżnicowanym poziomie poznawczym i funkcjonowania. Badania wykonane przy wykorzystaniu tej metody potwierdzają dysfunkcje w połączeniach funkcjonalnych obszarów czołowo-tylnych w grupach osób z ASD [25], ale też wskazują na rozbudowę połączeń w strukturach podkorowych [26]. Ciekawych obserwacji dostarczają również analizy sygnałów pozyskiwanych podczas okresów odpoczynku (między wykonaniem kolejnych serii zadań). Pomiar spontanicznych fluktuacji sygnału w sytuacji braku zewnętrznego zadania pomaga dokonać charakterystyki połączeń anatomicznych i spontanicznej komunikacji wewnątrz rozległych sieci neuronalnych mózgu [27]. W takiej sytuacji u osób zdrowych pobudzeniu (większej aktywacji) ulegają zazwyczaj środkowe regiony czołowe (środkowa kora przedczołowa i przednia część zakrętu

obręczy), środkowe rejony ciemieniowe (przedklinek i tylna część zakrętu obręczy), boczne rejony ciemieniowe (prawy i lewy zakręt kątowy) i środkowe rejony skroniowe (zakręt przyhipokampowy) (tzw. „default-mode” network – DMN). Wykazano, że osoby z ASD nie są w stanie w czasie odpoczynku zwiększyć aktywacji w obrębie sieci DMN [28]. Uważa się, że brak takiego pobudzenia jest konsekwencją słabo rozwiniętego myślenia introspektywnego i autorefleksyjnego. Co ciekawe, badania Cherkassky’ego i wsp. [29], porównujące sygnały z okresu odpoczynku i zadań o charakterze poznawczym, wskazują na wzrost aktywacji w DMN w grupie z ASD, zaś Kennedy’ego i Courchesne’a [30] na mniejsze aktywacje w przednich obszarach DMN w sytuacji porównania stanu odpoczynku i okresu wykonania zadań arytmetycznych. Być może aktywacja DMN podczas odpoczynku jest u osób z ASD uzależniona zatem od rodzaju wcześniej wykonywanego zadania. Ponadto analizy fc-fMRI obszarów wchodzących w skład DMN wykazały deficyty połączeń funkcjonalnych w ASD, przy czym nieprawidłowości dotyczyły połączeń między rejonami czołowymi i tylnymi [29] lub dokładniej – między środkową korą przedczołową a lewym zakrętem kątowym [30]. Badania Monka i wsp. [31] potwierdzają redukcję połączeń funkcjonalnych w obszarach czołowo-tylnych w grupach z ASD (tylna część zakrętu obręczy i prawy górny zakręt czołowy), ale z drugiej strony wskazują na ich zwiększenie między tylną częścią zakrętu obręczy a prawym górnym zakrętem skroniowym i prawym zakrętem przyhipokampowym.

Niezależnie od użytej metody badania, dysfunkcja w obrębie korowo-korowych sieci neuronalnych w ASD może być rozumiana jako osłabienie siły tych połączeń (under-connectivity). Nieco inne podejście zaproponował Noonan i wsp. [32], którzy uzyskane wyniki interpretują w kontekście istnienia bardziej rozlanych połączeń wewnątrz sieciowych. Badając poziom synchronizacji sygnałów pozyskiwanych z całego mózgu i sygnałów z trzech wytypowanych rejonów (lewa środkowa kora czołowa, lewa górna ciemieniowa, lewa środkowa potyliczna), wykazali, że synchronizacja sygnału w grupie z ASD występowała w zdecydowanie bardziej rozległych obszarach. Obserwacja ta pozostaje w sprzeczności z powyżej przytoczonymi pracami i może świadczyć o nadmiernym rozwoju ilości połączeń (over-connectivity). Mimo to jest spójna z hipotezą mówiącą o tym, że nieprawidłowe funkcjonowanie sieci neuronalnych może być związane z niedomogą funkcjonalną połączeń, z drugiej zaś strony z nadmiernym rozwojem połączeń między obszarami pobocznymi, nieistotnymi dla wykonania danego zadania. Powoduje to gorszą jakość i mniejszą integrację procesu przetwarzania bodźców, stąd odpowiedź w zakresie wzbudzenia sieci zaangażowanej w zadanie nie jest optymalna.

Spektroskopia MRI

W kontekście obserwacji dotyczących deficytów sieci neuronalnych w ASD wykonano kilka pilotażowych badań MRS, przy czym większość ukierunkowano na analizę istoty szarej [33]. Zmniejszony poziom NAA (interpretowany jako zmniejszenie gęstości neuronów) w ASD wydaje się najbardziej powtarzalnym wynikiem prac. Obserwacja ta nie jest jednak spójna z danymi dotyczącymi przyspieszonego

wzrostu mózgu (rozwrost istoty szarej i białej) na wczesnych etapach rozwoju u osób z ASD. Alternatywne hipotezy podkreślają zatem rolę innych parametrów, które mogą tłumaczyć rozrost, takich jak nadmierna gęstość synaptyczna (kolumnowe zaburzenia gęstości), ewentualny proces zapalny [34]. Z drugiej jednak strony tylko dwie prace MRS poświęcono właściwościom istoty białej w ASD. Pierwsza z nich dotyczyła dzieci z ASD w wieku 3–4 lat porównywanych z dwiema grupami kontrolnymi – grupą dzieci zdrowych i grupą dzieci z opóźnieniem rozwoju [34]. Wykazano zmniejszenie poziomu NAA w istocie białej (interpretowane jako zmniejszenie ilości aksonów) u dzieci z ASD w porównaniu z dziećmi zdrowymi, ale nie stwierdzono różnic w odniesieniu do grupy dzieci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. W drugim badaniu nie wykazano różnic w poziomach NAA pomiędzy porównywanymi grupami [35]. Metoda MRS jest również wykorzystywana do weryfikacji hipotez związanych z zaburzeniem procesów pobudzania i hamowania w ASD, czego potwierdzeniem mogą być obserwacje dotyczące deficytów połączeń funkcjonalnych oraz częste występowanie napadów padaczkowych [36]. Wyniki oznaczeń poziomów GABA w grupach z ASD nie są jednak spójne, co, jak twierdzą autorzy, może być pochodną sposobu dojrzewania układu glutaminergicznego.

В изыскании причин нарушений со спектром аутизма. Часть II функциональная неврологическая картина

Содержание

Различные техники, направленные на функциональное получение неврологической картины позволяют на лучшее понимание невробиологических нарушений со спектром аутизма – СА. Ранние исследования этого типа, проведенные в группах лиц с СА, учитывали парадигмы исследования, строились на основании заданий отражающих основные симптоматологические проявления. Они позволяли также на анализ предмета активации в заданиях, связанных с переформировкой эмоционального выражения лица, теорию ума, язычными раздражителями и исполнительными функциями. С другой стороны, исследования, проведенные магнетическим резонансом в группах с СА и опирающиеся на методах исследования развития функциональных соединений, подтверждают присутствие изменений в области корковых связей при СА. Они позволяют на определение аутизма как нарушение недостаточного развития функциональных соединений в области мозга, образующих нейронные сети. Результатом дефицитов в области этих соединений является низкая эффективность и интеграция процессов, происходящих в нейронных сетях существенных для отдельных функций.

Заданием работы было суммирование актуальных данных, относящихся к функциональному неврологическому статусу при СА и оценка их импликаций для понимания нейробиологии этой группы нарушений.

Слова-ключи: нарушения со спектром аутизма, этиология, нейроизображения

Auf der Suche nach Ursachen der Störungen mit Autismusspektrum. Teil. 2: funktionelle Neurobildung

Zusammenfassung

Unterschiedliche Techniken, die die funktionelle Neurobildung zum Ziel haben, helfen die neurobiologischen Grundlagen der Störungen mit Autismusspektrum (autism-spectrum disorders - ASD) besser zu verstehen. Frühe funktionelle Neurobildung, die in den Gruppen der Personen mit ASD durchgeführt wurde, berücksichtigte die Untersuchungs – Paradigmata in den Aufgaben, die die

Symptombereiche widerspiegeln, und analysierte die Aktivierungsmuster in den Aufgaben zu dem Gesichtsausdruck, der Geistestheorie, der sprachlichen Reizen und der exekutiven Funktionen. Andererseits bestätigen die fMRI – Untersuchungen, die in den Gruppen mit ASD durchgeführt werden und die sich auf die Methoden der Untersuchung der Entwicklung von funktionellen Verbindungen stützen, die Veränderungen im Bereich der Kortikalverbindung von ASD. Sie definieren den Autismus als eine Störung mit der nicht genügenden Entwicklung der funktionellen Verbindungen in den Bereichen, die neuronale Netze bilden. Das Ziel der Arbeit ist die Zusammenfassung der aktuellen Angaben zur funktionellen Neurobildung in ASD und die Überlegung ihrer Implikationen für die Bedeutung der Neurobiologie in dieser Gruppe von Störungen.

Schlüsselwörter: Störungen mit Autismusspektrum, Ätiologie, Neurobildung

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

Part 2. La neuroimagerie fonctionnelle

Résumé

Les multiples techniques de la neuroimagerie fonctionnelle aident à mieux comprendre les fondements neurobiologiques des troubles du spectre autistique (TSA). Au début la neuroimagerie fonctionnelle des personnes avec TSA base sur les paradigmes concernant les tâches reflétant les domaines des symptômes fondamentaux et elle analyse les modèles de l'activation des tâches liées avec la transformation de l'image émotionnelle du visage, avec la théorie de l'esprit, stimuli linguistiques, fonctions exécutives. Ensuite la neuroimagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) des personnes avec TSA, basant sur l'examen du développement du réseau des connexions fonctionnelles confirme l'existence des changements des connexions corticales. En conséquence on définit l'autisme comme les troubles du développement insuffisant des connexions fonctionnelles du réseau neurologique. Il en résulte les déficits de ces connexions et la faible effectivité et la faible intégration des processus dans les réseaux neuronaux, important pour les fonctions particulières. Ce travail essaie de résumer les données actuelles touchant la neuroimagerie fonctionnelle et d'analyser leurs implications pour la compréhension de la neurobiologie de TSA.

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

Piśmiennictwo

1. Herold S, Frackowiak RS, Le Couter A, Rutter M, Howlin P. *Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults*. Psychol. Med. 1988; 18: 823–831.
2. De Volder A, Bol A, Michel C, Congneau M, Goffinet AM. *Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis*. Brain Dev. 1987; 9: 581–587.
3. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T. *Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism*. Brain 2000; 123: 1838–1844.
4. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y. *Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study*. Positron emission tomography. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 1988–1993.
5. Hasson U, Avidan G, Gelbard H. *Shared and idiosyncratic cortical activation patterns in autism revealed under continuous real-life viewing conditions*. Autism Res. 2009; 2: 220–231.
6. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL. *Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution*. Soc. Neurosci. 2009; 4: 135–152.
7. Koshino H, Kana RK, Keller TA. *fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas*. Cerebral. Cortex 2008; 18: 289–300.
8. Corbett BA, Carmean V, Ravizza S. *A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism*. Psychiatry Res. 2009; 173: 196–205.

9. Pierce K, Redcay E. *Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of "who"*. Biol. Psychiatry 2008; 64: 552–560.
10. Schmitz N, Rubia K, van Amelsvoort T. *Neural correlates of reward in autism*. Br. J. Psychiatry 2008; 192: 19–24.
11. Tager-Flusberg H, Sullivan K. *Predicting and explaining behavior: a comparison of autistic, mentally retarded and normal children*. J. Child. Psych. Psychiatry 1994; 35: 1059–1075.
12. 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: 974–980.
13. Dichter GS, Felder JN, Bodfish JW. *Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection*. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2009; 4: 215–226.
14. Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S. *The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders*. Neuropsychologia 2009; 47: 2515–2526.
15. Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, Barthélemy C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. *Abnormal cortical voice processing in autism*. Nat. Neurosci. 2004; 7: 801–802.
16. Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ. *Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: A PET study*. J. Autism Dev. Disord. 1999; 29: 19–31.
17. 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: 1811–1821.
18. Harris GJ, Chabris ChF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, McGrath L, Condouris K, Tager-Flusberg. *Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging*. Brain Cogn. 2006; 61: 54–68.
19. Gaffrey MS, Kleinhaus NM, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E, Müller RA. *A typical participation of visual cortex during word processing in autism: An fMRI study of semantic decision*. Neuropsychologia 2007; 45: 1672–1684.
20. 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: 967–979.
21. Tesink CM, Buitelaar JK, Petersson KM. *Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders*. Oxf. J. Med. Brain. 2009; 132: 1941–1952.
22. Sahyoun CP, Belliveau JW, Soulières I. *Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in highfunctioning autism*. Neuropsychologia 2010; 48: 86–95.
23. Mostofsky SM, Powell SK, Simmonds. *Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance*. Brain 2009; 132: 2413–2425.
24. Takarae Y, Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. *Atypical involvement of frontostriatal systems during sensorimotor control in autism*. Psychiatry Res. 2007; 156: 117–127.
25. Jones TB, Bandettini PA, Kenworthy L. *Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder*. Neuroimage 2010; 49: 401–414.
26. Turner KC, Frost L, Linsenbardt D. *Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism*. Behav. Brain Funct. 2006; 2: 34–45.
27. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ. *Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103: 10046–10051.
28. Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. *Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103: 8275–8280.
29. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. *Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism*. NeuroReport 2006; 17: 1687–1690.

30. Kennedy DP, Courchesne E. *Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism*. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 2008; 3: 177–190.
31. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL. *Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders*. Neuroimage 2009; 47: 764–772.
32. Noonan SK, Haist F, Müller RA. *Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations*. Brain Res. 2009; 1262: 48–63.
33. Dager SR, Corrigan NM, Richards TL, Posse S. *Research applications of magnetic resonance spectroscopy to investigate psychiatric disorders*. Top. Magn. Reson. Imaging 2008; 19: 81–96.
34. Friedman SD, Shaw DWW, Artru AA, Dawson G, Petropoulos H, Dager SR. *Gray and white matter brain chemistry in young children with autism*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 786–794.
35. Fayed N, Modrego PJ. *Comparative study of cerebral white matter in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder by means of magnetic resonance spectroscopy*. Acad. Radiol. 2005; 12: 566–569.
36. Rubenstein JL. *Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder*. Curr. Opin. Neurol. 2010; 23: 118–123.

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
Adiustacja: A. K.