



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

## Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Διερεύνηση της εφαρμογής της τεχνικής fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς με  
νευροαναπτυξιακές διαταραχές»**  
**« Investigating the application of fMRI in paediatric patients with  
neurodevelopmental disorders»**

υπό

**ΜΑΝΟΥΣΑΚΑ ΖΩΓΡΑΦΙΑ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- 1) Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής ΤΙ ΠΘ
- 2) Καψαλάκη Ευτυχία, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής ΤΙ ΠΘ
- 3) Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής ΤΙ ΠΘ

Λάρισα, 2023

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά εκτίμησή μου προς όλους όσους διαδραμάτισαν καθοριστικό ρόλο στο να με υποστηρίξουν και να με καθοδηγήσουν κατά τη διάρκεια της ολοκλήρωσης αυτής της διπλωματικής εργασίας. Η ακλόνητή σας υποστήριξη και καθοδήγηση ήταν ανεκτίμητες για να μετατραπεί αυτό το έργο σε πραγματικότητα.

Καταρχάς, θέλω να εκφράσω τις ειλικρινέστερες ευχαριστίες μου προς τον επιβλέποντά μου στην διπλωματική, κ<sup>ο</sup> Τσούγκο Ιωάννη, Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής ΤΙ ΠΘ. Η εμπειρογνωμοσύνη, η υπομονή και η αδιάκοπη δέσμευση σας στην αριστεία ήταν καθοριστικές στο να διαμορφωθεί αυτή η εργασία. Οι συμβουλές σας και η πολύτιμη ανατροφοδότησή σας υπήρξαν μια διαρκής πηγή έμπνευσης και αντίληψης.

Θέλω επίσης να εκφράσω τις ευγνώμονες μου ευχαριστίες προς τα μέλη της επιτροπής της διατριβής μου κ<sup>α</sup> Καψαλάκη Ευτυχία, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής ΤΙ ΠΘ και κ<sup>α</sup> Βλυχού Μαριάννα, Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής ΤΙ ΠΘ, για την εποικοδομητική σας συμβουλή και τη σκέψη σας. Η βαθιά σας γνώση στον τομέα συνέβαλε σημαντικά στην εκτίμηση της εργασίας μου.

Η οικογένειά μου αξίζει ιδιαίτερη μνεία για την ακλόνητη υποστήριξη και την κατανόησή τους κατά τη διάρκεια αυτού του ταξιδιού. Η απόλυτη εμπιστοσύνη σας σε εμένα ήταν σταθερή πηγή έμπνευσης, και θεωρώ εαυτόν τυχερό που σας έχω δίπλα μου.

Επεκτείνω τις ευχαριστίες μου στους φίλους και τους συναδέλφους, ιδιαιτέρως στην επιστήθια φίλη και κουμπάρα μου κ<sup>α</sup> Τσιβάκα Δήμητρα, Φυσικό Ιατρικής, Msc και συντονιστικό μέλος του μεταπτυχιακού BiRP, καθώς και στην διευθύντρια ΕΣΥ κ<sup>α</sup> Τσικρίκα Αλέξανδρα, Ιατρό Ακτινολόγο, που παρείχαν ενθάρρυνση και βοήθεια κατά τη διάρκεια αυτής της πορείας.

Αυτή η διπλωματική εργασία δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη συλλογική υποστήριξη και τις συνεισφορές όλων αυτών των ατόμων. Σας ευχαριστώ για την πίστη σας σε εμένα και για το γεγονός ότι ήσασταν ένα αναπόσπαστο μέρος αυτού του σημαντικού ορόσημου στην ακαδημαϊκή μου πορεία.

## Περιεχόμενα

1α. περίληψη.....	5
1β. abstract.....	7
1γ. Σκοπός.....	8
2. Εισαγωγή	
2α. Ιστορική αναδρομή fMRI .....	9
2β. Αρχές και λειτουργία της fMRI .....	9
2γ. Εφαρμογές της fMRI στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές.....	10
Κύριο μέρος:	
3 Εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς.....	11
3α. Προκλήσεις και πρωτόκολλο εφαρμογής της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς.....	12
3β. Κλινικές Εφαρμογές της fMRI σε παιδιά.....	15
3γ.Επεξήγηση και τύποι των νευροαναπτυξιακών διαταραχών.....	15
3δ. Κριτήρια κατάταξης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών.....	17
3ε. Σύγχρονες προκλήσεις στη διάγνωση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών περιλαμβάνουν και πλεονεκτήματα εφαρμοφής της τεχνικής fMRI.....	17
4.Δομική Απεικόνιση Ευρήματα από Συμβατική MRI σε ASD.....	18
4α. Αλλαγές όγκου.....	19
4α i Αλλαγές στον όγκο του εγκεφάλου ανά περιοχή.....	19
4α ii Όγκος φαιάς ουσίας.....	20
4α iii Όγκος λευκής ουσίας.....	21
4β. Πάχος του εγκεφαλικού φλοιού (Cortical Thickness - CT).....	22
4γ . Η μορφομετρία βασισμένη σε ογκοστοιχεία.....	22
4δ. Diffusion tensor imaging (DTI).....	23
5.Αποτελέσματα συγκριτικών μελετών (fMRI) σε παιδιά με ASD.....	24
5α. Task-Based Fmri.....	24
5α i Εργασίες Αναγνώρισης Προσώπων.....	24
5α ii Εργασίες με Ανταμοιβές.....	25
5α iii. Κοινωνική ενσυναίσθηση.....	25

5β. Resting State Fmri.....	28
5β i Default mode network (DMN).....	29
5β ii Αισθητηριακά δίκτυα.....	30
5β iii Dorsal attention network (DAN) δίκτυο κατεύθυνσης προς τα πίσω.....	30
5β iv Saliience network.....	30
6. Η Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού (MRS).....	31
7.Αναλύσεις Τεχνητής Νοημοσύνης.....	32
7α. Δομική Τεχνητή Νοημοσύνη.....	33
7β. Λειτουργική Τεχνητή Νοημοσύνη.....	34
8. Ηθικές συνιστώσες.....	34
9. Συζήτηση-συμπερασματα.....	35
10.Μελλοντικές Κατευθύνσεις.....	36

## 1α. Περίληψη

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση των ερευνών που έχουν διενεργηθεί στις δεκαετίες των μελετών με μαγνητική τομογραφία (MRI) με επικέντρωση στην λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) εγκεφάλου ασθενών με ASD, προσφέροντας δομικά και λειτουργικά ευρήματα απεικόνισης που υποδεικνύουν τη διάγνωση των ASD. Η ανασκόπηση των ευρημάτων από τις μελέτες fMRI σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές αποκαλύπτει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη νευρολογική βάση αυτών των διαταραχών. Τα κύρια συμπεράσματα περιλαμβάνουν:

1. Δομικές διαταραχές: Οι μελέτες έχουν δείξει αυξημένο μέγεθος σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου, όπως οι προμετωπιαίοι λοβοί, η άνω κροταφική έλικα (STG : superior temporal gyrus) και τα βασικά γάγγλια. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, παρατηρείται συστηματική μείωση σε ορισμένες από αυτές τις περιοχές, ιδίως στον κροταφικό λοβό και τις περιοχές της αμυγδαλής και του υποκάμπου. Επιπλέον, υπάρχει αύξηση στον όγκο της λευκής ουσίας σε περιοχές που σχετίζονται με τη γλωσσική επεξεργασία, προς όφελος των υποφλοιωδών U ιών.
2. Λειτουργικές διαταραχές: Οι μελέτες έχουν δείξει διάφορους βαθμούς υπερ-ή υπο-ενεργοποίησης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εργασιών που σχετίζονται με την αντίληψη του προσώπου, τις ανταμοιβές και την κοινωνική αντίληψη. Υποσυνδεσιμότητα των εγκεφαλικών δικτύων αναγνωρίζεται σε δίκτυα που υπηρετούν αυτές τις περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του προεπιλεγμένου δικτύου (DMN), των αισθητηριακών υποπεριοχών εισόδου της αμυγδαλής και της φλοιοφλοιικής διασύνδεσης μεταξύ των επιμέρους ημισφαιρίων.
3. Η συνολική πορεία των ευρημάτων υπογραμμίζει τον ρόλο της αμυγδαλής στις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ASD: autism spectrum disorder), με την παρατήρηση συχνής ανωμαλίας στους προμετωπιαίους λοβούς και την άνω κροταφική έλικα . Επιπλέον, αναδεικνύει τη σημασία της χρήσης των νευροαπεικονιστικών μελετών για την αναγνώριση των νευρολογικών βάσεων των νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

*Μελλοντικές Κατευθύνσεις:* Το πεδίο της νευροαπεικόνισης στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές θα επωφεληθεί από μελέτες με μακροχρόνια διάρκεια σε παιδιά ηλικίας 3-6 ετών, με επαναληπτικές αξιολογήσεις σε διαστήματα 3-5 ετών, χρησιμοποιώντας

απεικονιστικές τεχνικές που αποδεικνύονται ωφέλιμες σε θέματα συμμόρφωσης και κόστους. Αυτό περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων σε 3D όγκο, DTI (Diffusion Tensor Imaging), resting-state fMRI και MRS του GABA και της γλουταμίνης/γλουταμικού οξέος σε παιδιά που έχουν ναρκωθεί ή είναι συμμορφούμενα και συναινούν, με παιδιά που παρουσιάζουν τυπική ανάπτυξη (TD: Typical Development) και υποβάλλονται σε αντίστοιχη διαχείριση. Επίσης, είναι σημαντικό να διακρίνουμε μεταξύ διαφορετικών τύπων αγωγής και να εξετάσουμε τις επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής και των συμπεριφορικών παρεμβάσεων στις αλλαγές του εγκεφάλου. Επιπλέον, η υποκατηγοριοποίηση των παιδιών βάσει νευροψυχολογικών ή αναπτυξιακών δοκιμών μπορεί να βοηθήσει στην εντοπισμό νευροαπεικονιστικών δεικτών πρόβλεψης των αποτελεσμάτων εντός του ευρέος φάσματος νευροαναπτυξιακών διαταραχών, με ιδιαίτερη προσοχή στον ρόλο της αμυγδαλής.

Συνολικά, οι μελέτες fMRI έχουν συμβάλει στην κατανόηση του υποκείμενου νευρολογικού φαινότυπου του αυτισμού και θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, υποστηρίζοντας έτσι κλινικούς επιστήμονες και θεραπευτές στην ακριβή διάγνωση και αντιμετώπιση παιδιών με μαθησιακές δυσκολίες.

## 1β. Abstract

The purpose of this thesis was to review the literature of research conducted over decades of magnetic resonance imaging (MRI) studies focusing on functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) brains of ASD patients, offering structural and functional imaging findings that indicate the diagnosis of ASD. The review of findings from fMRI studies in children with neurodevelopmental disorders reveals significant insights into the neurological basis of these conditions. The main conclusions include:

1. **Structural Abnormalities:** Studies have shown increased brain size in certain regions, such as the prefrontal lobes, superior temporal gyrus (STG), and basal ganglia in children with these disorders. As development progresses, there is a systematic reduction in some of these regions, especially in the temporal lobe (including the amygdala and hippocampus). Additionally, white matter volumes increase in areas associated with language processing, favoring subcortical U fibers. These findings are supported by DTI observations of increased apparent diffusion coefficient (ADC) and reduced fractional anisotropy (FA) in short association fibers and frontal lobe long tract fibers. Lower FA is also observed in the arcuate fasciculus and amygdala. These regions are involved in cognitive executive function, speech, and social behavior.

2. **Functional Abnormalities:** Studies have demonstrated varying degrees of over- or under-activation in different brain regions during tasks related to face perception, rewards, and social cognition, compared to typically developing children. Underconnectivity is evident in networks serving these regions, including the default mode network (DMN), amygdaloid sensory input subregions, and corticocortical interhemispheric connectivity. Hyperconnectivity in the anterior cingulate cortex (ACC) and superior frontal gyrus regions of the salience network is observed in children with these disorders, along with reduced connectivity to the medial temporal lobe and amygdala.

3. **The recurring role of the amygdala:** The common thread across these various modalities is the consistent involvement of the amygdala in neurodevelopmental disorders. Additionally, abnormalities in the frontal lobes and the STG are frequently observed.

*Future Directions:* The field of neuroimaging in neurodevelopmental disorders would benefit from longitudinal studies in children aged 3-6, with follow-up assessments at 3-5 year intervals, utilizing imaging modalities that are robust to compliance and cost issues.

This includes collecting data on 3D volumetry, DTI, resting-state fMRI, and MRS of GABA and glutamine/glutamate in sedated or compliant children and comparing them to similarly handled typically developing controls. Differentiating between treatment types and examining the effects of medication and behavioral interventions on brain changes are also important. Additionally, subcategorizing children based on neuropsychological or developmental tests can help identify neuroimaging biomarkers predictive of outcomes within the broad spectrum of neurodevelopmental disorders, with particular attention to the role of the amygdala.

Overall, fMRI studies have contributed to the understanding of the underlying neurological phenotype of autism and will continue to play a significant role in recognizing neurodevelopmental disorders, thus supporting clinicians and therapists in the accurate diagnosis and treatment of children with learning difficulties.

### **1γ. Σκοπός**

Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των ερευνών που έχουν διενεργηθεί στις δεκαετίες των μελετών με μαγνητική τομογραφία (MRI) με επικέντρωση στην fMRI εγκεφάλου ασθενών με ASD, προσφέροντας δομικά και λειτουργικά ευρήματα απεικόνισης που υποδεικνύουν τη διάγνωση των ASD. Δεδομένου ότι υπάρχουν και άλλες διαγνώσεις που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται ή συνυπάρχουν με το ASD, όπως η διαταραχή έλλειψης προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD), η διαταραχή της νοητικής ανάπτυξης και η αντισταθμιστική ή αντισυμβατική διαταραχή συμπεριφοράς (OCD), θα αναφερθούν οι απεικονιστικοί φαινότυποι των ASD μόνο, χωρίς να αναλυθούν περαιτέρω αυτές οι υποκατηγοριοποιήσεις. Θα τονιστούν τα ευρήματα της fMRI σχετικά με τη διαταραχή κατά τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής.



## **2. Εισαγωγή:**

### **2α. Ιστορική αναδρομή**

Η ανάπτυξη της τεχνικής fMRI αποτελεί μία σημαντική πρόοδο στον τομέα της νευροεπιστήμης και της ψυχολογίας. Αρχικά, το 1990, οι κυρίαρχες μέθοδοι απεικόνισης του εγκεφάλου βασίζονταν στην Τομογραφία Εκπομής Ποζιτρονίων (PET) και τη μαγνητική τομογραφία (MRI). Η χρήση της PET περιοριζόταν από την ανάγκη για ραδιενεργές ουσίες και τη χαμηλή διακριτική ικανότητα. Η εφεύρεση της τεχνικής fMRI επέτρεψε στους ερευνητές να αναλύουν τη νευροδιαμορφωτική ανταπόκριση του εγκεφάλου με μεγαλύτερη ανάλυση και χωρίς τη χρήση ραδιενεργών ουσιών.

### **2β. Βασικές αρχές της τεχνικής fMRI**

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία fMRI είναι μια μη επεμβατική απεικονιστική τεχνική που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αυτή η τεχνική βασίζεται στις μεταβολές της ροής του αίματος που συνοδεύουν τη νευρωνική δραστηριότητα, καθώς ο εγκέφαλος ανταποκρίνεται σε διάφορα ερεθίσματα ή καθήκοντα.

Η fMRI λειτουργεί με τη μέτρηση της αλλαγής του επιπέδου του οξυγόνου στο αίμα. Κατά τη διάρκεια της νευρωνικής δραστηριότητας, αυξάνεται η παραγωγή μεταβολικών προϊόντων στις δραστικές περιοχές του εγκεφάλου, καταναλώνοντας περισσότερο οξυγόνο. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη διαφορά στο επίπεδο οξυγόνου μεταξύ του αίματος που μεταφέρεται στην περιοχή και του αίματος που φεύγει από αυτήν. Αυτή η αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης του οξυγόνου μπορεί να ανιχνευθεί με την fMRI<sup>[1,2]</sup>.

Πιο συγκεκριμένα όταν οι νευρώνες γίνονται ενεργοί, υπάρχει αύξηση της ροής του ενδαγγειακού αίματος που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων όξυαιμοσφαιρίνης και μείωση των επιπέδων δεόξυαιμοσφαιρίνης. Ενώ η όξυαιμοσφαιρίνη δεν επηρεάζει σημαντικά το σήμα του MR λόγω των διαμαγνητικών της ιδιοτήτων, η δεόξυαιμοσφαιρίνη είναι παραμαγνητική και προκαλεί ανομοιογένεια στο τοπικό μαγνητικό πεδίο, με αποτέλεσμα απώλεια σήματος. Κατά συνέπεια το λαμβανόμενο σήμα αλλάζει ελαφρώς ανάλογα με το επίπεδο οξυγόνωσης. Αυτή η διαφορά σήματος, γνωστή ως BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) απόκριση, χρησιμοποιείται για την ανίχνευση των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διεξαγωγή κινητικών και αισθητηριακών εργασιών. Η

προσωρινή μείωση της συγκέντρωσης της δεόξυαιμοσφαιρίνης είναι κυρίως υπεύθυνη για την αύξηση του περιφερειακού σήματος BOLD. Δεδομένου ότι η αντίδραση της αύξησης της παροχής του αίματος (και το αντιχενούσιμο σήμα BOLD) καθυστερεί ως αντίδραση μετά τη νευρική δραστηριότητα, η fMRI μετράει έμμεσα τη νευρική δραστηριότητα. Οι αλλαγές στις σχετικές συγκεντρώσεις της όξυαιμοσφαιρίνης και της δεόξυαιμοσφαιρίνης στο αγγειακό σύστημα επηρεάζονται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ροής του αίματος, του όγκου του αίματος και του ρυθμού μεταβολής του οξυγόνου<sup>[1,2]</sup>. Ο πραγματικός μηχανισμός πίσω από την αντίδραση BOLD είναι, επομένως, πολύπλοκος και αντικείμενο διαρκούς έρευνας.

Τα βασικά βήματα της διεργασίας της fMRI περιλαμβάνουν:

-Εφαρμογή διεγερτικού ερεθίσματος: Οι ασθενείς υπόκεινται σε ερεθίσματα και εργασίες κατά την διάρκεια της fMRI για την ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών που μελετώνται.

-Συλλογή δεδομένων: Η αλλαγή στην ροή του αίματος καταγράφεται και μεταφράζεται σε εικόνες.

-Επεξεργασία δεδομένων: Οι εικόνες από την fMRI αναλύονται χρησιμοποιώντας σύγχρονες μεθόδους επεξεργασίας εικόνας και στατιστικής ανάλυσης.

## **2γ. Εφαρμογές της fMRI στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές**

Όσον αφορά τη σχέση της fMRI με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά, αυτή η τεχνική μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην κατανόηση και τη διάγνωση αυτών των διαταραχών. Οι παιδιατρικές νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως η αυτιστική διαταραχή (ASD), το ADHD (Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής/Υπερκινητικότητας) και η δυσλεξία, συχνά συνοδεύονται από διαφορετικά μοτίβα δραστηριότητας του εγκεφάλου σε σχέση με τα παιδιά που δεν αντιμετωπίζουν αναπτυξιακές δυσκολίες.

Η fMRI μπορεί να αναδείξει τις διαφορές αυτές στα μοτίβα δραστηριότητας, παρέχοντας ένα παράθυρο στη λειτουργία του εγκεφάλου. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τους ερευνητές και τους κλινικούς να κατανοήσουν πώς αυτές οι διαταραχές επηρεάζουν την εγκεφαλική δραστηριότητα και να αναπτύξουν νέες μεθόδους διάγνωσης και παρέμβασης. Επιπλέον,

η fMRI μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε αυτά τα παιδιά.

Συνολικά, η fMRI αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για την κατανόηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά, παρέχοντας πληροφορίες για τη λειτουργία του εγκεφάλου που μπορούν να έχουν σημαντικές εφαρμογές στη διάγνωση, τη θεραπεία και την περαιτέρω έρευνα.

### **3. Εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς**

Η εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει εξαιρετική σημασία για την κατανόηση της λειτουργίας του εγκεφάλου σε αυτές τις ηλικίες και για τη διάγνωση νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Ορισμένες σημαντικές πτυχές της εφαρμογής της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς περιλαμβάνουν:

*Προσαρμογή των Μεθόδων:* Η εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς απαιτεί προσαρμογές των μεθόδων, καθώς τα παιδιά μπορεί να μην είναι τόσο ήρεμα όσο οι ενήλικες στη διάρκεια των μετρήσεων. Είναι σημαντικό να δημιουργηθούν φιλικές και ευχάριστες συνθήκες για τα παιδιά κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

*Αναισθησία και Συνεργασία:* Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η χρήση αναισθησίας για να εξασφαλιστεί η συνεργασία του παιδιού και η ακρίβεια των μετρήσεων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στα πολύ μικρά παιδιά.

*Διάγνωση Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών:* Η fMRI μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως η αυτιστική διαταραχή, παρέχοντας πληροφορίες για τη δραστηριότητα των εγκεφαλικών περιοχών που σχετίζονται με τις συγκεκριμένες διαταραχές.

*Πρόβλεψη Ανάπτυξης:* Μελέτες με fMRI μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της περαιτέρω ανάπτυξης των παιδιών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, βοηθώντας στον προσδιορισμό πιθανών παρεμβάσεων και θεραπευτικών προσεγγίσεων.

*Αξιολόγηση Θεραπευτικών Παρεμβάσεων:* Η εφαρμογή της fMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας θεραπευτικών παρεμβάσεων σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

*Απεικόνιση Πλαστικότητα:* Η fMRI μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της εγκεφαλικής πλαστικότητας σε παιδιά, καθώς ο εγκέφαλος τους εξελίσσεται και προσαρμόζεται. Συνολικά, η εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει δυνητικά μεγάλη αξία για τη βελτίωση της διάγνωσης, της θεραπείας και της γενικότερης κατανόησης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών στο παιδικό πληθυσμό.

### **3α. Πρωτόκολλα εφαρμογής της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς**

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εγκεφάλου, συμβαίνουν πολλές ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές που μπορούν πιθανώς να επηρεάσουν την αντίδραση BOLD στα παιδιά σε σύγκριση με τους ενήλικες <sup>[3]</sup>. Στη γέννηση και κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας, υπάρχει ταχύτατη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή νευρικών ιών. Αυτό ακολουθείται από τη σταδιακή αποκοπή περιττών συνάψεων και την ενίσχυση αποτελεσματικών δικτύων κατά την εφηβεία και τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης, με αποτέλεσμα τη διαρκή ενίσχυση των διασυνδέσεων μεταξύ των περιοχών κατά την διάρκεια της ανάπτυξης. Αυτή η διαδικασία εμφανίζει περιφερικές διακυμάνσεις σχετικές με την ηλικία, με τα πρωτογενή συστήματα (όπως της όρασης και το μεταιχμιακό σύστημα) να υφίστανται αλλαγές νωρίτερα από τις περιοχές του φλοιού που σχετίζονται με την κατανάλωσης γλυκόζης και τη ροής του αίματος <sup>[4-8]</sup>. Επιπλέον, τα παιδιά εκδηλώνουν αυξημένη μεταβολική ανάγκη σε αυτές τις περιοχές και έναν πιο δυναμικό καρδιοαναπνευστικό κύκλο, που μπορεί να επηρεάσει την αντίδραση BOLD λόγω φυσιολογικού θορύβου <sup>[3]</sup>. Παρά αυτές τις φυσιολογικές διαφορές, η βασική αντίδραση BOLD στα παιδιά είναι γενικά παρόμοια με αυτήν στους ενήλικες, με δυνατότητα ορισμένων διαφοροποιήσεων που σχετίζονται με την εκτέλεση εργασιών<sup>[9]</sup>. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι τα νεογνά και τα βρέφη μπορεί να αποτελούν εξαίρεση, καθώς έχει δειχθεί ότι εμφανίζουν σημαντικές διαφορετικές αντιδράσεις BOLD σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες, προσθέτοντας πολυπλοκότητα στην ερμηνεία σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί αρνητικές αντιδράσεις BOLD σε βρέφη μετά από οπτική και αισθητικοκινητική διέγερση, που μπορεί να σχετίζονται μεταξύ άλλων με την κατάσταση ύπνου και την επίδραση της καταστολής στην οποία υπεβλήθησαν τα παιδιά για την ολοκλήρωση της εξέτασης<sup>[5,10-12]</sup>.

Η απόκτηση χρήσιμων κλινικών δεδομένων fMRI σε παιδιά απαιτεί εξειδικευμένη προετοιμασία και επαρκείς πόρους. Οι δύο κύριες προϋποθέσεις για μια επιτυχημένη εξέταση είναι η αξιόπιστη συνεργασία του παιδιού κατά τη διάρκεια των εργασιών και ο αποτελεσματικός έλεγχος της κίνησης του κεφαλιού. Η ηλικία και οι ενδεχόμενες υποκείμενες νευρολογικές παθήσεις λαμβάνονται υπόψη με ιδιαίτερη προσοχή κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να ολοκληρώσει τα παραδείγματα (paradigm) fMRI. Αφού ένα παιδί θεωρηθεί κατάλληλος υποψήφιος, η διαδικασία της μαγνητικής τομογραφίας και τα παραδείγματα fMRI εξηγούνται στον ασθενή και τους γονείς τους σε μια ήρεμη, παιδοκεντρική περιβαλλοντική προσέγγιση. Ένας νευροακτινολόγος ή ένας άλλος επαγγελματίας της νευροεπιστήμης οδηγεί στη συνέχεια το παιδί στην εκτέλεση των παραδειγμάτων fMRI για τη βέλτιστη απόδοσή τους, προσαρμόζοντας ειδικές εργασίες στον κλινικό και αναπτυξιακό επίπεδο του ασθενούς. Επιπλέον, ορισμένες φορές χρησιμοποιούνται παρουσιάσεις βίντεο και προσομοιωτές σαρωτών για να εξοικειωθούν τα παιδιά με το περιβάλλον της σάρωσης και να διασφαλιστεί η άνεσή τους κατά τη διάρκεια της πραγματικής εξέτασης <sup>[13-15]</sup>.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η fMRI είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην κίνηση, η οποία συνήθως είναι πιο δύσκολη με μικρά παιδιά και αγόρια, αλλά λιγότερο προβληματική με μεγαλύτερα παιδιά και κορίτσια <sup>[14]</sup>. Η ακολουθία του ήχου που χρησιμοποιείται στις εξετάσεις fMRI παράγει σημαντικό ακουστικό θόρυβο, που μπορεί να συμβάλει στη δυσφορία του ασθενούς, ανεξαρτήτως ηλικίας ή φύλου. Παρόλο που είναι δυνατόν να διορθωθεί αναδρομικά η ελάχιστη κίνηση του κεφαλιού, η σημαντική κίνηση του κεφαλιού συνήθως οδηγεί σε μη χρήσιμα δεδομένα fMRI. Η κίνηση μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με σταθεροποιητικές συσκευές, όπως μπάρες στηρίγματος (head coil bite bars), φουσκωτά μαξιλάρια κεφαλής και ζώνες στο μέτωπο και το πηγούνι, αν και μπορεί να μην είναι αρκετά ανεκτά από πολλά μικρά παιδιά. Η προσαρμογή των επιπέδων θορύβου με τροποποιήσεις στο υλικό κατασκευής και με ακουστικά προστασίας μπορεί να βοηθήσει να προστατευτεί η ακοή και να μειωθεί η αγωνία, αλλά πρέπει να διατηρηθεί η ισορροπία με τις απαιτήσεις του ερευνητικού απεικονιστικού πρωτοκόλλου που εφαρμόζεται <sup>[8]</sup>. Εάν είναι επαρκώς προετοιμασμένα και τους δοθούν τα κατάλληλα πρωτόκολλα εξασφαλίζοντας ευχάριστες συνθήκες, τα περισσότερα παιδιά άνω των πέντε ετών που πληρούν τα κριτήρια συμμετοχής στο εκάστοτε ερευνητικό πρόγραμμα για

κλινικές μελέτες fMRI, μπορούν να ολοκληρώσουν την απαιτούμενη διαδικασία επιτυχώς [16,17].

Επιπλέον, η επεξεργασία των δεδομένων της fMRI κατά την διάρκεια της εξέτασης, όσο και αμέσως μετά από την ολοκλήρωση της μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των ανεπαρκών εξετάσεων, ανιχνεύοντας προβλήματα απόκτησης κλινικά αξιολογήσιμου υλικού και διορθώνοντάς τα [18].

Ο συνηθέστερος τρόπος για την επίτευξη αξιόπιστων αλλαγών σήματος σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου στην κλινική fMRI είναι η εκτέλεση μιας σχεδιασμένης περιόδου (blocked-periodic). Σε αυτόν τον τύπο μελέτης, οι ασθενείς εναλλάσσονται συνεχώς μεταξύ δύο καταστάσεων: μιας ενεργητικής γνωστικής εργασίας και μιας παθητικής κατάστασης ελέγχου. Αυτό επιτρέπει την επαναλαμβανόμενη λήψη εικόνων του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου επανάληψης. Συνήθως, τα παραδείγματα fMRI απαιτούν 3 έως 5 κύκλους εναλλαγής συμπεριφοράς κατά την διάρκεια περίπου 3-7 λεπτών σάρωσης. Ο στόχος κάθε παραδείγματος fMRI είναι να ενεργοποιήσει συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως αισθητηριακά, κινητικά ή κέντρα γλώσσας, χωρίς να ενεργοποιήσει ακούσια άλλες περιοχές. Για να επιτευχθεί αυτό, είναι ζωτικής σημασίας να ταιριάζουν προσεκτικά οι συνδυασμοί των καταστάσεων ελέγχου και της εργασίας, επιτρέποντας αυτή τη διάκριση και την ανίχνευση των σημάτων BOLD στην περιοχή ενδιαφέροντος.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επιτυχής εκτέλεση των εξετάσεων fMRI σε παιδιά εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χρήση παραδειγμάτων που είναι κατάλληλα για την ηλικία και την αναπτυξιακή τους κατάσταση [14,20].

Αφού ληφθούν οι εικόνες, είναι απαραίτητη η μετεπεξεργασία και θα πρέπει να συμμετέχει ο ερμηνεύων ακτινολόγος. Η μετεπεξεργασία αυτή στοχεύει στη μείωση των σφαλμάτων και των παραμορφώσεων που είναι πολύ συνηθισμένες σε απεικονιστικές ακολουθίες, στον περιορισμό των επιπτώσεων από την κίνηση του ασθενούς, στην ευθυγράμμιση και τη μετασχηματισμό των ληφθέντων εικόνων σε ένα πιο υψηλής ανάλυσης ανατομικό σύνολο δεδομένων και στη στατιστική ανάλυση των εικόνων για αξιόπιστες αλλαγές σήματος BOLD μεταξύ των καταστάσεων εργασίας σε επίπεδο voxel by voxel (η στατιστική χαρτογράφηση) [21,22]. Πολλά κλινικά συστήματα MRI προσφέρουν πλέον αποτελεσματικές και εύκολα εφαρμόσιμες επιλογές επεξεργασίας. Ο καθορισμός του

βέλτιστου στατιστικού κατωφλίου για τη χρήση σε διαφορετικούς ασθενείς είναι ένα πολύπλοκο θέμα και είναι σημαντικό να αξιολογούνται οι μελέτες fMRI σε διάφορα κατώφλια για να μεγιστοποιηθεί η κλινική αποτελεσματικότητα [19,20].

Εκ των ανωτέρω συμπεραίνουμε ότι παρά τις προόδους, η εφαρμογή της fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει προκλήσεις. Αυτές περιλαμβάνουν την κίνηση των παιδιών, τη δυσκολία εύρεσης ερεθισμάτων που να ταιριάζουν στην κάθε ηλικιακή ομάδα και τη δυσκολία τήρησης συνεργασίας κατά την εξέταση. Ωστόσο, με τις συνεχείς τεχνολογικές βελτιώσεις και την ανάπτυξη προηγμένων μεθόδων ανάλυσης, η fMRI αναμένεται να συνεχίσει να παίζει καθοριστικό ρόλο στην κατανόηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών στους νεαρούς ασθενείς.

### **3β. Κλινικές Εφαρμογές της fMRI σε Παιδιά**

Η πιο συνηθισμένη κλινική χρήση της fMRI σε παιδιά είναι για την προεγχειρητική αξιολόγηση περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γλώσσα, τις κινητικές ικανότητες και τη μνήμη σε ασθενείς με βλάβες στον εγκέφαλο και/ή ανθεκτική επιληψία. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές άλλες πολύ χρήσιμες και επίκαιρες χρήσεις της παιδιατρικής fMRI, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης διαταραχών όπως ο αυτισμός, τη διαταραχή έλλειψης προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), διαταραχές ανάγνωσης και ψυχιατρικές διαταραχές. Αυτές οι εφαρμογές βρίσκονται υπό συνεχή έρευνα [30-31] και είναι ιδιαίτερα σημαντικές καθώς η διάγνωση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών τείνει να έχει αυξητική τάση τα τελευταία χρόνια.

### **3γ. Επεξήγηση και τύποι των νευροαναπτυξιακών διαταραχών**

Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές αφορούν μία ευρεία κατηγορία νευρολογικών παθήσεων που επηρεάζουν την ανάπτυξη, τη λειτουργία και την ωρίμανση του εγκεφάλου στα παιδιά. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν τον αυτισμό, τη διαταραχή έλλειψης προσοχής/υπερκινητικότητας (ΔΕΠ/ΔΥΣΧ), τις μαθησιακές δυσκολίες και την επίλυση προβλημάτων, καθώς και άλλες παθήσεις που επηρεάζουν τη νευροανάπτυξη. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να προκαλούν προβλήματα στη γλωσσική επικοινωνία, την κοινωνική διάδραση, τις γνωστικές λειτουργίες και την κινητικότητα.

Ο τρέχων ορισμός της νευροαναπτυξιακής διαταραχής χαρακτηρίζει την σοβαρή, χρόνια διαταραχή που εμφανίζεται πριν τα 22 έτη, πιθανώς να διαρκέσει αόριστα και οδηγεί σε σημαντικούς περιορισμούς σε τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω πεδία: αυτοφροντίδα, γλωσσικές δεξιότητες, μάθηση, κινητικότητα, αυτοκαθοδήγηση, ικανότητα για ανεξάρτητη διαβίωση και οικονομική αυτόαρκεια<sup>[32]</sup>. Η έμφαση στο φάσμα των λειτουργικών περιορισμών δημιούργησε ένα πλαίσιο για την ανάπτυξη εξειδικευμένων προγραμμάτων και υπηρεσιών.

Αρχικά, στον ορισμό συμπεριλαμβάνονταν και αναπτυξιακές διαταραχές που προκαλούσαν λειτουργικούς περιορισμούς και προέρχονταν είτε από συγγενείς αιτίες είτε από επίκτητες πριν τα 22 έτη στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και σε μη-ΚΝΣ λειτουργίες. Αργότερα, εισήχθη ο όρος "νευροαναπτυξιακές διαταραχές" (NDD) για να περιγράψει χρόνιες διαταραχές που επηρεάζουν τη λειτουργία του ΚΝΣ κατά την διάρκεια της ανάπτυξης, ειδικά στους τομείς των κινητικών δεξιοτήτων, της γνωστικής λειτουργίας, της επικοινωνίας και της συμπεριφοράς<sup>[33]</sup>.

Λόγω της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) και των διαταραχών ψυχικής υγείας κατά την παιδική ηλικία, οι διαγνωστικοί κανόνες για τις NDD βασίζονται σε έναν συνδυασμό συμπεριφορικών και συμπτωματικών χαρακτηριστικών που καθορίζονται στο Εγχειρίδιο Διαγνωστικών και Στατιστικών Εγχειρημάτων για Ψυχικές Διαταραχές (DSM) και κωδικοποιούνται επίσης στη Διεθνή Κατηγοριοποίηση Νοσημάτων (ICD) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO). Παρόλο που έχουν γίνει προσπάθειες για τον συντονισμό και τη βελτίωση της διαγνωστικής αξιοπιστίας των νευροαναπτυξιακών διαταραχών στο DSM και το ICD, η προσέγγιση που βασίζεται σε συμπεριφορικά και συμπτωματικά χαρακτηριστικά εξακολουθεί να διαφέρει μεταξύ των κλινικών και μπορεί να εισάγει προκαταλήψεις στον εντοπισμό ταυτόχρονων καταστάσεων<sup>[34]</sup>.

Η τρέχουσα κατηγοριοποίηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών βασίζεται σε συμπεριφορικές και κοινωνικές έννοιες, αλλά δεν κατανοεί επαρκώς την υποκείμενη νευροβιολογία. Οι πρόοδοι στα εργαλεία νευροανάλυσης, όπως η νευροαπεικόνιση και η νευρογενετική, επέτρεψαν μια βαθύτερη κατανόηση των βασικών μηχανισμών της νόσου. Ένα πολυδιάστατο σύστημα κατηγοριοποίησης που λαμβάνει υπόψη τα προφίλ



συμπεριφοράς και τους υποκείμενους μηχανισμούς θα μπορούσε πιθανόν να βοηθήσει στον εντοπισμό βιοδείκτη και θεραπευτικών στόχων.

### **3δ. Κριτήρια κατάταξης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών**

Το διαταραγμένο φάσμα του αυτισμού (ASD) επηρεάζει περίπου το 2% του γενικού πληθυσμού και εμφανίζεται σε όλες τις εθνότητες και στις κοινωνικοοικονομικές ομάδες<sup>[35]</sup>. Αυτή η νόσος επηρεάζει τα αγόρια σε ποσοστό τέσσερις φορές υψηλότερο από τα κορίτσια, συνήθως μέσα στην πρώτη δεκαετία της ζωής με μέση ηλικία τα 5 έτη <sup>[36]</sup>.

Η έγκαιρη ανίχνευση μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη παρέμβαση και να βοηθήσει στη μείωση των εκπαιδευτικών και κοινωνικών ελλειμμάτων που συνήθως αντιμετωπίζουν τα παιδιά με ASD καθώς αρχίζουν την πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Η διάγνωση, όπως καθορίζεται από τον 5<sup>ο</sup> τόμο του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, βασίζεται στα εξής κριτήρια:

1. Συνεχείς ελλείψεις στην κοινωνική επικοινωνία και τις αλληλεπιδράσεις.
2. Περιορισμένα επαναλαμβανόμενα πρότυπα συμπεριφοράς.
3. Ελλείψεις στη συμπεριφορά που εμφανίζονται νωρίς στην ανάπτυξη.
4. Ελλείψεις που επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργία του ατόμου στην κοινωνία.
5. Αποκλεισμός άλλων πιθανών διαταραχών (Πίνακες 1 και 2 στο παράρτημα).

### **3ε. Σύγχρονες προκλήσεις στη διάγνωση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και πλεονεκτήματα εφαρμογής της τεχνικής fMRI**

1. Πολυπλοκότητα των Συμπτωμάτων: Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να εκδηλώνονται με ποικίλα και πολυσύνθετα συμπτώματα, κάτι που δυσκολεύει την ακριβή και γρήγορη διάγνωση.
2. Έλλειψη Βιολογικών Δεικτών: Δεν υπάρχουν πάντα σαφείς βιολογικοί δείκτες (όπως αίματος ή βιοχημικές δοκιμές) για τη διάγνωση τέτοιων διαταραχών, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η παρουσία τους.
3. Διαφοροποίηση από Άλλες Διαταραχές: Ορισμένα συμπτώματα των νευροαναπτυξιακών διαταραχών μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται σε άλλες διαταραχές, κάτι που δυσκολεύει τη διάκριση.

4. Ποικιλία Διαγνωστικών Εργαλείων: Υπάρχει μεγάλη ποικιλία διαγνωστικών εργαλείων και κριτηρίων για τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές διαγνώσεις για το ίδιο παιδί.

Η fMRI μπορεί να βοηθήσει στην ακριβέστερη διάγνωση και κατανόηση αυτών των προκλήσεων, υπερέχοντας άλλων τεχνικών με τους εξής τρόπους:

1. Παροχή Αντικειμενικών Δεδομένων: Η fMRI παρέχει αντικειμενικά δεδομένα σχετικά με τη λειτουργία του εγκεφάλου και τη δραστηριότητα των διαφόρων περιοχών του, βοηθώντας στην προσαρμογή της διάγνωσης σε κάθε ατομική περίπτωση.

2. Αναγνώριση Μοτίβων Διαφοροποίησης: Μελέτες με fMRI μπορούν να ανιχνεύσουν μοτίβα διαφοροποίησης στην εγκεφαλική δραστηριότητα που σχετίζονται με συγκεκριμένες διαταραχές, βοηθώντας στην αναγνώριση κοινών σημείων μεταξύ ατόμων με την ίδια διαταραχή.

3. Παρακολούθηση Ανταπόκρισης σε Θεραπεία: Η fMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, βοηθώντας στον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των θεραπειών.

4. Πρόβλεψη Ανάπτυξης: Μελέτες με fMRI μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για την πρόβλεψη της περαιτέρω ανάπτυξης των παιδιών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Συνολικά, η fMRI μπορεί να συμβάλλει στην ακριβέστερη διάγνωση και κατανόηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ενισχύοντας την ικανότητά μας να αντιμετωπίσουμε τις προκλήσεις αυτές.

#### **4.Δομική Απεικόνιση Ευρήματα από Συμβατική MRI σε παιδιά με ASD**

Η MRI έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα ως ένα μη επεμβατικό ερευνητικό εργαλείο για την εξέταση του εγκεφάλου σε ασθενείς με ASD<sup>[37,38]</sup>. Παρόλο που ορισμένες μελέτες ανέφεραν μια αναπάντεχα υψηλή επικρατούσα προσέγγιση συνδεδεμένων μικρών ανωμαλιών/παραλλαγών στον εγκέφαλο με MRI σε ασθενείς με αυτισμό (όπως ανωμαλίες στην λευκή ουσία, πιο εμφανείς χώροι Virchow-Robin και διεύρυνση μεγάλης δεξαμενής)<sup>[39-41]</sup>, δεν έχει εντοπιστεί σαφές χαρακτηριστικό διάγνωσης των ASD στη συμβατική δομική MRI<sup>[42,43]</sup>.

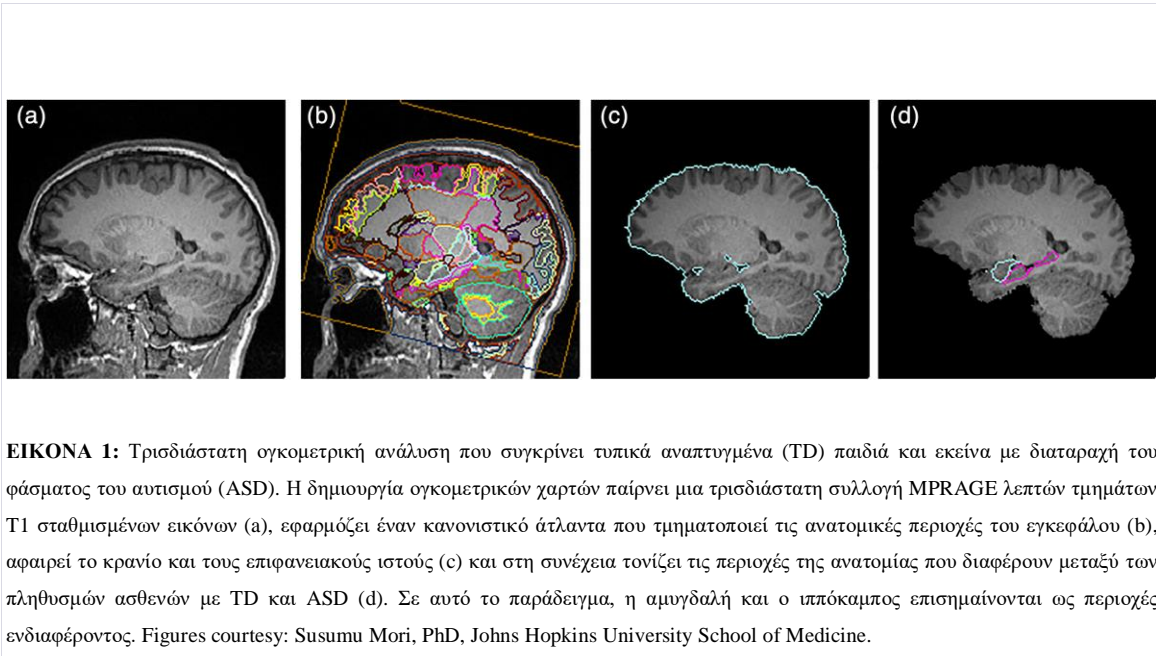
#### **4α. Αλλαγές όγκου**

Λόγω της δυνατότητάς της να παρέχει ισχυρή αντίθεση μεταξύ διαφορετικών μαλακών ιστών, όπως την λευκή και την φαιά ουσία καθώς και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), η MRI είναι κατάλληλη για τη μέτρηση του όγκου του εγκεφάλου σε άτομα με ASD<sup>[44,45]</sup>. Υπάρχει γενική αποδοχή ότι η υποκείμενη παθολογία της ανάπτυξης του εγκεφάλου στις ASD περιλαμβάνει αρχικά αύξηση της ανάπτυξης της φαιάς και της λευκής ουσίας στα πρώιμα στάδια της παιδικής ηλικίας, ακολουθούμενη από επιταχυνόμενη μείωση των συνάψεων κατά την πρώιμη εφηβεία. Η μείωση των συνάψεων είναι μία διαδικασία όπου τα νευρογλοιακά κύτταρα εξαλείφουν τις περιττές αναπτυσσόμενες συνάψεις και ταυτόχρονα διατηρούν και ενισχύουν αυτές που συμβάλλουν στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου<sup>[46,47]</sup>. Οι Vaccarino κ.ά.<sup>[48]</sup> έχουν προτείνει ότι τα άτομα με πιο σοβαρά συμπτώματα ASD εμφανίζουν μεγαλύτερη μείωση στον όγκο της φαιάς και της λευκής ουσίας κατά τη φάση της μείωσης. Επιπλέον, οι Hazlett κ.ά.<sup>[49]</sup> έχουν εντοπίσει ότι ο ρυθμός αυξημένης ανάπτυξης του εγκεφάλου τα πρώτα χρόνια της ζωής στους ασθενείς με ASD (σε σύγκριση με τα τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά) συσχετίζεται με την έναρξη των αυτιστικών συμπτωμάτων και άλλοι έχουν βρει τα ίδια<sup>[50-54]</sup>.

#### **4α i Αλλαγές στον όγκο του εγκεφάλου ανά περιοχή.**

Υποστηρίζεται ότι συγκεκριμένοι πυρήνες του εγκεφάλου επηρεάζουν τις φαινοτυπικές εκδηλώσεις των ASD. Περιοχές που μεσολαβούν στην κοινωνική γλωσσική επεξεργασία (όπως οι περιοχές Wernicke και Broca), στην κοινωνική συμπεριφορά (συμπεριλαμβανομένου του μετωπιαίου λοβού, της άνω κροταφικής έλικας και της αμυγδαλής) (εικόνα 1) και στην επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά [όπως ο κερκοφόρος πυρήνας και ο κογχομετωπιαίος φλοιός (orbitofrontal cortex)] πιστεύεται ότι παρουσιάζουν δυσλειτουργία στις ASD<sup>[55-57]</sup>. Στη μεγαλύτερη νευροαπεικονιστική μελέτη για δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου σε ασθενείς με ASD, ADHD και OCD, οι Boedhoe κ.ά.<sup>[58]</sup> παρατήρησαν διαφορετικά μοτίβα αλλαγών της πυκνότητας του εγκεφαλικού φλοιού (CT) σε διάφορες ηλικιακές ομάδες ασθενών με ASD. Στα παιδιά, παρατηρήθηκε μικρότερος όγκος της αμυγδαλής και παχύτεροι εγκεφαλικοί φλοιοί. Στους ενήλικες με ASD, παρατηρήθηκε μείωση του όγκου του υποκάμπου. Επομένως εξήχθη το συμπέρασμα ότι η επιταχυνόμενη επέκταση και αραίωση στην παιδική και εφηβική ηλικία, αντίστοιχα, μαζί

με την αυξημένη αραίωση στην ενήλικη ζωή έχουν ως αποτέλεσμα την λέπτυνση των κροταφικών και πάχυνση των μετωπιαίων λοβών σε ασθενείς με ASD.

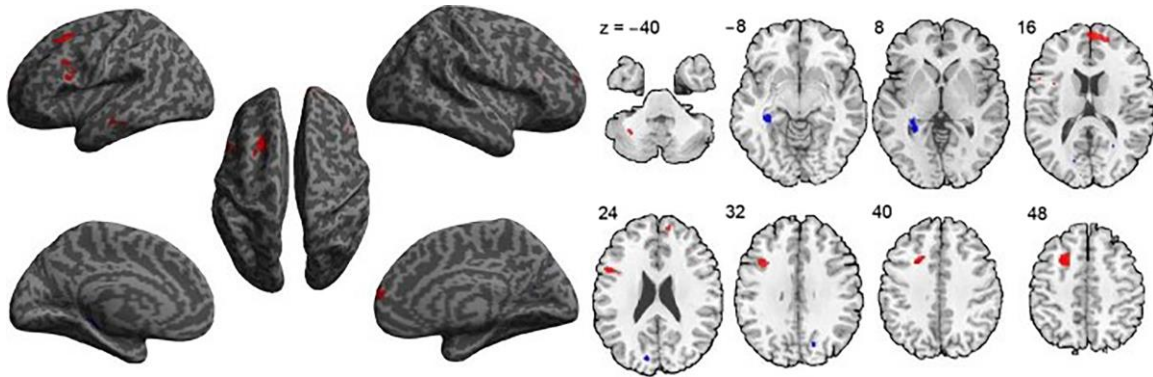


#### 4α ii Όγκος φαιάς ουσίας

Στη μετα-ανάλυσή τους οι Liu et al <sup>[59]</sup> διερεύνησαν 15 μελέτες συμπεριλαμβανομένων 364 παιδιατρικών περιπτώσεων ASD και 377 υγιών μαρτύρων έφεραν σημαντική αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας στη δεξιά γωνιώδη έλικα, στον προμετωπιαίο φλοιό, στην αριστερή ανώ και μέση μετωπιαία έλικα, αριστερή κάτω ινιακή έλικα και δεξιά κάτω κροταφική έλικα. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν μειώσεις του όγκου της αριστερής οπίσθιας κεντρικής έλικας και του όγκου της παρεγκεφαλίδας .

Επιπλέον, ο Lim κ.ά. ανέφεραν αυξημένο όγκο της φαιάς ουσίας σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στην αριστερή μέση και τη άνω κροταφική έλικα σε εφήβους με ASD, ενώ οι ομάδες των Mitelman και Postrema παρατήρησαν αυξήσεις στον όγκο στον πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό, τη έλικα του προσαγωγίου , καθώς και την πρόσθια και την μέση κροταφική έλικα(Σχήμα 2). Οι διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων των Liu κ.ά. και Lim κ.ά. πιθανότατα οφείλονται στις ηλικιακές διαφορές του προς μελέτη πληθυσμού (οι Liu είχαν 364 παιδικούς ασθενείς με ASD, εκ των οποίων 282 αγόρια με μέση ηλικία 10,3 ετών, SD 4,4 ετών, ενώ ο Lim κ.ά. χρησιμοποίησαν μόνο αγόρια με μέση ηλικία 14,9 ετών, SD 1,86 ετών) <sup>[60-63]</sup>. Η φυσιολογική διαδικασία ωρίμανσης του

εγκεφάλου και η συνεχιζόμενη ελάττωση των συνάψεων κατά τη διάρκεια της εφηβείας δυσκολεύει τη σύγκριση μελετών με διάφορα φύλα και ηλικιακές ομάδες στην έρευνα των ASD.



**FIGURE 2:** Διαφορές στον όγκο της γαίας ουσίας μεταξύ των ομάδων της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού (ASD) και των τυπικά ανεπτυγμένων παιδιών (TDC). Μια σύγκριση μεταξύ ομάδων του όγκου GM αποκάλυψε αυξημένο όγκο στις μετωπιαίες, κροταφικές και παρεγκεφαλιδικές περιοχές του εγκεφάλου στην ομάδα ASD, σε σύγκριση με την ομάδα TDC. Αυτές οι περιοχές περιελάμβαναν τον έσω προμετωπιαίο φλοιό (εκτεινόμενο προς τα δεξιά), την αριστερή άνω μετωπιαία έλικα, την αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα—pars opercularis (περιοχή Broca), την αριστερή κάτω μετωπιαία έλικα—pars orbitalis, την αριστερή μέση κροταφική έλικα και την αριστερή παρεγκεφαλίδα VIIb. Το κόκκινο υποδηλώνει περιοχές αυξημένου όγκου φαιάς ουσίας σε ASD (ASD > TDC). Το μπλε υποδεικνύει περιοχές μειωμένου όγκου φαιάς ουσίας σε ASD (ASD < TDC). Image adapted from “Neuroanatomical Alterations in High-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder” by Eilam-Stock et al.<sup>27</sup> Copyright permission obtained.

#### 4a iii Όγκος λευκής ουσίας

Διάφορες μελέτες έχουν παρουσιάσει διάφορα αποτελέσματα όσον αφορά τις αλλαγές στον όγκο της λευκής ουσίας σε άτομα με ASD. Ορισμένες μελέτες, όπως αυτές των Bonilha<sup>[62]</sup> και Yang<sup>[63]</sup>, έχουν αναφέρει συνολική αύξηση του όγκου της λευκής ουσίας στα άτομα με ASD. Ωστόσο οι Radua et al.<sup>[64]</sup>, σε μια μετα-ανάλυση της λευκής ουσίας στις ASD, παρατήρησαν αύξηση του όγκου μόνο σε συγκεκριμένες οδούς της λευκής ουσίας που είναι υπεύθυνες για τη γλωσσική και κοινωνική επικοινωνία, όπως την δεξιά τοξοειδή, την αριστερή έσω μετωπιαία-ινιακή και την λοξή δεσμίδα. Ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν επίσης αύξηση της λευκής ουσίας στις υποφλοιώδεις U-ίνες.

Ο Herbert και συνεργάτες<sup>[65]</sup> διαχώρισαν την λευκή ουσία σε δύο ζώνες: μια εξωτερική ζώνη ακτινοειδών ινών και μια εσωτερική ζώνη τοξοειδών και συνδετικών. Βρήκαν ότι τα άτομα με ASD εμφάνιζαν αύξηση του όγκου σε συγκεκριμένη τοποθεσία της εξωτερικής ζώνης του ακτινωτού στεφάνου και των υποφλοιωδών U-ίνων. Ο Casanova<sup>[66]</sup> εξήγησε αυτήν την αυξημένη συνδεσιμότητα ως αντισταθμιστική αύξηση για τη μείωση του

μεγέθους του εγκεφάλου. Ωστόσο, αυτή η δομική αλλαγή περιορίζεται στις μικρές στήλες, και τα μεγάλα συναγωνικά μονοπάτια που αντιπροσωπεύουν τις μακρές στήλες, παραμένουν ανέπαφα.

Αρχικά, αναφέρθηκε ότι το μεσολόβιο ήταν μικρότερο σε ασθενείς με ASD<sup>[67-69]</sup>, αλλά στη συνέχεια, δύο μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα (N = 1112) και υψηλότερη στατιστική ισχύ (0,99) ανέστρεψαν αυτήν την πεποίθηση<sup>[70-71]</sup>. Οι αντιφάσεις μεταξύ των μελετών αυτών σχετικά με τα ευρήματα στη λευκή ύλη στις ASD επηρεάζονται από παράγοντες όπως 1) μικρό μέγεθος δείγματος, 2) μεταβλητές φύλου και ηλικίας σε πληθυσμούς κατά τη διάρκεια της φυσικής ωρίμανσης του εγκεφάλου, 3) χρήση φαρμάκων για καταστολή, 4) άλλα νευροψυχολογικά νοσήματα όπως το ADHD ή η εμμονική διαταραχή, και 5) διαφορετικές τεχνικές μέτρησης.

#### **4β. Πάχος του εγκεφαλικού φλοιού (Cortical Thickness - CT)**

Καθορίζεται ως η απόσταση μεταξύ των εσωτερικών και εξωτερικών κορυφών του εγκεφαλικού φλοιού, και υπάρχουν διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με αυτήν την εύρημα στις ASD. Η αντιπαράθεση γύρω από την αύξηση ή τη μείωση της πάχους του εγκεφαλικού φλοιού σχετίζεται σθενά με τις διαφορές στην ηλικιακή έκταση των διαφορετικών δειγμάτων μελέτης. Ο Khundrakram και συνεργάτες<sup>[72]</sup> ανέλυσαν τα δεδομένα της εικόνας του εγκεφάλου στον αυτισμό και παρατήρησαν ένα δυναμικό μοτίβο αναπτυξιακής ανωμαλίας στο πάχος του εγκεφαλικού φλοιού. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο πάχος του εγκεφαλικού φλοιού κυρίως γύρω από τον τοξοειδή σύνδεσμο σε παιδιά με αυτισμό, αλλά οι αυτιστικοί έφηβοι έδειξαν γρήγορο ρυθμό λέπτυνσης του εγκεφαλικού φλοιού. Στους ενήλικες, δεν υπήρχε διαφορά στις μετρήσεις του πάχους του εγκεφαλικού φλοιού της ομάδας πασχόντων από αυτή του ελέγχου.

#### **4γ . Η μορφομετρία βασισμένη σε ογκοστοιχεία**

Δεκατρείς μελέτες μορφομετρίας βασισμένης σε ογκοστοιχεία (VBM: VOXEL BASED MORPHOMETRY) περιλήφθηκαν από τον Chen και συνεργάτες. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς, στους κροταφικούς-μεταιχμιακούς και στους βρεγματικούς λοβούς, με μείωση του όγκου της λευκής ουσίας στους μετωπιαίους και στους κροταφικούς-μεταιχμιακούς λοβούς. Μια μετα-ανάλυση VBM από τον Lukito και συνεργάτες ανέφερε επίσης αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας αμφοτερόπλευρα μετωπιαία και δεξιά προμετωπιαία. Ωστόσο, 5 από τις 12 μελέτες στη μετα-ανάλυση του Chen χρησιμοποίησαν υποκείμενα με μέση ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών και 20 από τις 48 μελέτες στη μετα-αναθεώρηση του Lukito περιλάμβαναν ενήλικες. Από αυτές τις μελέτες που περιλάμβαναν μόνο παιδιά, παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας της φαιάς ουσίας στην άνω και έσω κροταφική περιοχή και υπήρχε αυξημένος όγκος φαιάς ουσίας στην υπερχειλία έλικα (supramarginal gyri), στην δεξιά έσω μετωπιαία και ραχιαία-πλάγια (dorsolateral) έλικα, καθώς και στην δεξιά παρεγκεφαλίδα. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στις δομές πλησίον της δεξιάς κοιλίας και του άνω κροταφικού λοβού. Οι μειώσεις στον όγκο της φαιάς ουσίας στο δίκτυο των frontostriatal(μετωποραβδωτο) και frontoparietal(μετωποβρεγματικό) είναι εμφανείς, με χειρότερες συνέπειες στις δομές του δεξιού κοιλιακού και άνω κροταφικού λοβού. Επίσης, διαπιστώθηκε μείωση στην έσω και μέση μετωπιαία έλικα αμφοτερόπλευρα, καθώς και στην αριστερή άνω και μέση κροταφική έλικα [73-75].

#### **4δ. Diffusion tensor imaging (DTI).**

Υποτίθεται ότι η διακοπή νευρωνικών συνδέσεων και η ανωμαλία στο δίκτυο του εγκεφάλου είναι η υποκείμενη παθοφυσιολογία στον αυτισμό [76-79]. Η θεωρία της τοπικής υπερ-συνδεσιμότητας / υπο-συνδεσιμότητας σε διάφορα νευρωνικά μονοπάτια της λευκής ουσίας, καλείται να εξηγήσει την δομική έλλειψη οργάνωσης του αυτισμού, υποστηριζόμενη από μελέτες DTI. Οι Sundaram κ.α.<sup>[80]</sup> ανέφεραν αυξημένη ADC apparent diffusion coefficient) και μειωμένη FA (fractional anisotropy) των κοντών συνδεσμικών ινών στις ASD. Ανέφεραν επίσης σημαντική αύξηση στις τιμές ADC στους μακριές ίνες του μετωπιαίου λοβού. Τέτοια αποδιοργάνωση της λευκής ουσίας αποδίδεται στην ανώμαλη οργάνωση των γειτονικών φλοιικών δομών με τις οποίες συνδέονται. Αυτό είναι

συμβατό με τις ογκομετρικές μελέτες MRI του Herbert et al που έδειξαν αύξηση του όγκου στην υποφλοιώδη λευκή ουσία σε σύγκριση με την εν τω βάθει. Ο Nogiuchi et al<sup>[81]</sup> μελέτησαν το DTI επικεντρώνοντας την προσοχή στα μονοπάτια οπτικής προσοχής και κοινωνικής ωριμότητας σε παιδιά με ASD και τα συγκρίναν με ελέγχους TD (τυπικός αναπτυσσόμενων παιδιών). Βρήκαν ότι υπήρξαν μειώσεις της FA στο αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC), στον κροταφοβρεγματικό σύνδεσμο, στον δεξιό κροταφικό πόλο, στην αμυγδαλή, στην άνω διαμήκη έλικα και στο κατώτερο μετωπιαίο ινιακό σύνδεσμο. Βρέθηκε υψηλότερη εγκάρσια διάχυση στην παρεγκεφαλίδα.. Άλλοι έχουν δείξει ότι οι μακριές διαδρομές που συνδέουν τις μετωπιαίες και ινιοβρεγματικές περιοχές και συνδετικές ίνες, καθώς και οδοί που συνδέουν τα δύο ημισφαίρια, χρήσιμα στην κοινωνική γνώση, μεταβάλλονται, με μειωμένη FA και μέση διάχυση<sup>[81]</sup>. Στη μελέτη τους, οι Zhang et al<sup>[82]</sup> διάκριναν τους ασθενείς με ASD από τα άτομα χωρίς ASD με DTI. Τα άτομα με ASD εμφάνισαν χαμηλότερο FA ,αλλά μεγαλύτερο όγκο στον τοξοειδή σύνδεσμο, ο οποίος είναι ένα σημαντικό μονοπάτι σχετικά με τη γλώσσα.

### **5.Αποτελέσματα συγκριτικών μελετών (fMRI) σε παιδιά με ASD**

Οι μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) που διερευνούν τη λειτουργία του εγκεφάλου σε άτομα με τον Φάσμα του Αυτισμού (ASD) παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες για την κατάσταση. Αυτές οι μελέτες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: μελέτες fMRI με βάση την εργασία και μελέτες fMRI σε κατάσταση ηρεμίας.

#### **5α. Task-Based fMRI**

Οι μελέτες fMRI με βάση την εργασία αντιμετωπίζουν συχνά προκλήσεις που σχετίζονται με τη συνεργασία και τη συμμόρφωση των ασθενών, αλλά επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες εργασίες που αντιμετωπίζουν τις συμπεριφορικές ανωμαλίες που συνήθως παρατηρούνται σε άτομα με ASD, όπως η αντίδραση σε κοινωνικά ερεθίσματα, η αναγνώριση των συναισθημάτων στα πρόσωπα και η επεξεργασία των ανταμοιβών.

#### **5α i Εργασίες Αναγνώρισης Προσώπων**



Τα παιδιά με αυτισμό συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αναγνώριση των εκφράσεων στα πρόσωπα. Οι Weng και συνεργάτες <sup>[82]</sup> διεξήγαγαν μια μελέτη fMRI με βάση την εργασία σε εφήβους με αυτισμό για να αξιολογήσουν τη δυνατότητά τους να αναγνωρίσουν τα συναισθήματα που εκφράζονται μέσω των προσώπων. Παρατηρήθηκε αυξημένη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο αμυγδαλοειδής πυρήνας, ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός και το ραβδωτό σώμα, ιδίως στην αντίδραση σε λυπημένα πρόσωπα στους νεότερους ασθενείς με ASD, παρά το γεγονός ότι η επίδοσή τους στις σχετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες ήταν ίδια με την επίδοση της ομάδας ελέγχου.

### **5a ii Εργασίες με Ανταμοιβές**

Τα παιδιά με αυτισμό έχουν μειωμένες αντιδράσεις σε κοινωνικές ανταμοιβές, και η συμπεριφορά τους δεν επηρεάζεται τόσο από θετικές κοινωνικές ανατροφοδοτήσεις. Γι' αυτόν τον λόγο, έχουν διενεργηθεί μελέτες fMRI με βάση την εργασία που εξετάζουν τις αντιδράσεις σε κοινωνικές (ή χρηματικές) ανταμοιβές σε ασθενείς με ASD. Υπάρχει επίσης διαφορά ως προς το φύλο: τα αγόρια έχουν λιγότερη ανταπόκριση από τα κορίτσια για αυτού του είδους τις ανταμοιβές, όπως πρότεινε μια μελέτη με 16 αγόρια ασθενείς με ASD <sup>[83]</sup>. Οι συγγραφείς έδειξαν μειωμένη ενεργοποίηση του εγκεφάλου στα παραδείγματα όπου οι ανταμοιβές ήταν κοινωνικές [χαρούμενο πρόσωπο με επιβράβευση και χρηματικές (χρυσά κέρματα) ανταμοιβές]. Το οπτικό ραβδωτό σώμα ενεργοποιήθηκε στα αγόρια με φυσιολογική ανάπτυξη με τις κοινωνικές ανταμοιβές (περισσότερο από χρηματικές ανταμοιβές) αλλά όχι στα αγόρια με ASD όπου δεν παρατηρήθηκε τέτοια ενεργοποίηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα αγόρια με τυπική ανάπτυξη αλλά όχι αυτά με ASD ενεργοποιούν το μετωποραβδωτό δίκτυο για συμπεριφορά ανταμοιβής, πιο έντονα με τις κοινωνικές ανταμοιβές παρά την χρηματική ενίσχυση.. Η Lawrence και ομάδα της <sup>[84]</sup> μελέτησαν κορίτσια και αγόρια με αυτισμό, καθώς και κορίτσια και αγόρια με κανονική ανάπτυξη σε ένα πείραμα fMRI με βάση την κοινωνική επιβράβευση. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καταστολή της ενεργοποίησης των κέντρων ανταμοιβής του εγκεφάλου είναι χαρακτηριστικό για τα αγόρια με ASD.

### 5a iii. Κοινωνική ενσυναίσθηση

Η κοινωνική ενσυναίσθηση είναι ένα κρίσιμο στοιχείο της ανθρώπινης αλληλεπίδρασης και κατανόησης, περιλαμβάνοντας διάφορες εργασίες, όπως η αναγνώριση των προσωπικών εκφράσεων, η αντίληψη των συναισθημάτων σε άλλους, η ερμηνεία της κατεύθυνσης του βλέμματος, η διάκριση της βιολογικής κίνησης, η εύρεση των νοητικών καταστάσεων άλλων και η αντίδραση σε κοινωνικές ανταμοιβές όπως τα χαμόγελα. Σε άτομα με Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού (ASD), υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον τρόπο που προσεγγίζουν αυτές τις εργασίες. Για παράδειγμα, τα παιδιά με ASD συχνά εμφανίζουν μειωμένη συγκέντρωση στα πρόσωπα σε σύγκριση με τα παιδιά με τυπική ανάπτυξη και τείνουν να αποσπώνται εύκολα από απρόσωπες διεγέρσεις όταν συμμετέχουν σε εργασίες που απαιτούν προσοχή σε γενικά πρόσωπα. Κατά την εκτέλεση τέτοιων εργασιών τα παιδιά με ASD παρουσίασαν μειωμένη ενεργοποίηση των περιοχών του φλοιού που είναι σημαντικές για αυτές τις διεργασίες όπως η ατρακτοειδής έλικα και η αμυγδαλή. Ωστόσο, εάν τα πρόσωπα ήταν γνωστά άτομα με τους αυτιστικούς ασθενείς, η ενεργοποίηση ήταν παρόμοια με αυτή των μαρτύρων <sup>[85,86]</sup>. Στην βιολογική κίνηση (βλέμμα ματιών, κινήσεις βάδισης και χέρι/κίνηση του στόματος) είναι μια άλλη περιοχή όπου οι ασθενείς με ASD παρουσιάζουν ελλείμματα. Χρησιμοποιώντας εργασίες που διακρίνουν τις βιολογικές κινήσεις που περιγράφονται παραπάνω έναντι μηχανικών κινήσεων (όπως ένα ρολόι ή ένας τροχός) μπορεί κανείς να εξακριβώσει τις υπεύθυνες περιοχές του εγκεφάλου που διακρίνουν αυτές τις κινήσεις μεταξύ τους. Με τέτοιες εργασίες, τα παιδιά με ASD παρουσιάζουν μειωμένη ενεργοποίηση στην άνω κροταφική αύλακα και στον προμετωπιαίο φλοιό των πλαγίων κοιλιών. Ένας άλλος τομέας κοινωνικής ενσυναίσθησης όπου οι άνθρωποι με ASD εμφανίζουν συχνά προβλήματα είναι η προσοχή στη βιολογική κίνηση, που περιλαμβάνει την παρατήρηση του βλέμματος, των κινήσεων κατά την βάδιση και των κινήσεων χεριών/στόματος. Με τη χρήση εργασιών που διακρίνουν μεταξύ της βιολογικής κίνησης που περιγράφηκε παραπάνω και των μηχανικών κινήσεων (όπως ένα ρολόι ή ένα τιμόνι), οι ερευνητές μπορούν να διερευνήσουν τις περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για τη διάκριση αυτών των τύπων κινήσεων. Κατά τη διεξαγωγή τέτοιων εργασιών, τα παιδιά με ASD εμφανίζουν μειωμένη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου παρουσιάζουν μειωμένη

ενεργοποίηση στην άνω κροταφική αύλακα και στον προμετωπιαίο φλοιό των πλαγίων κοιλιών συγκρινόμενα με τα παιδιά με τυπική ανάπτυξη.

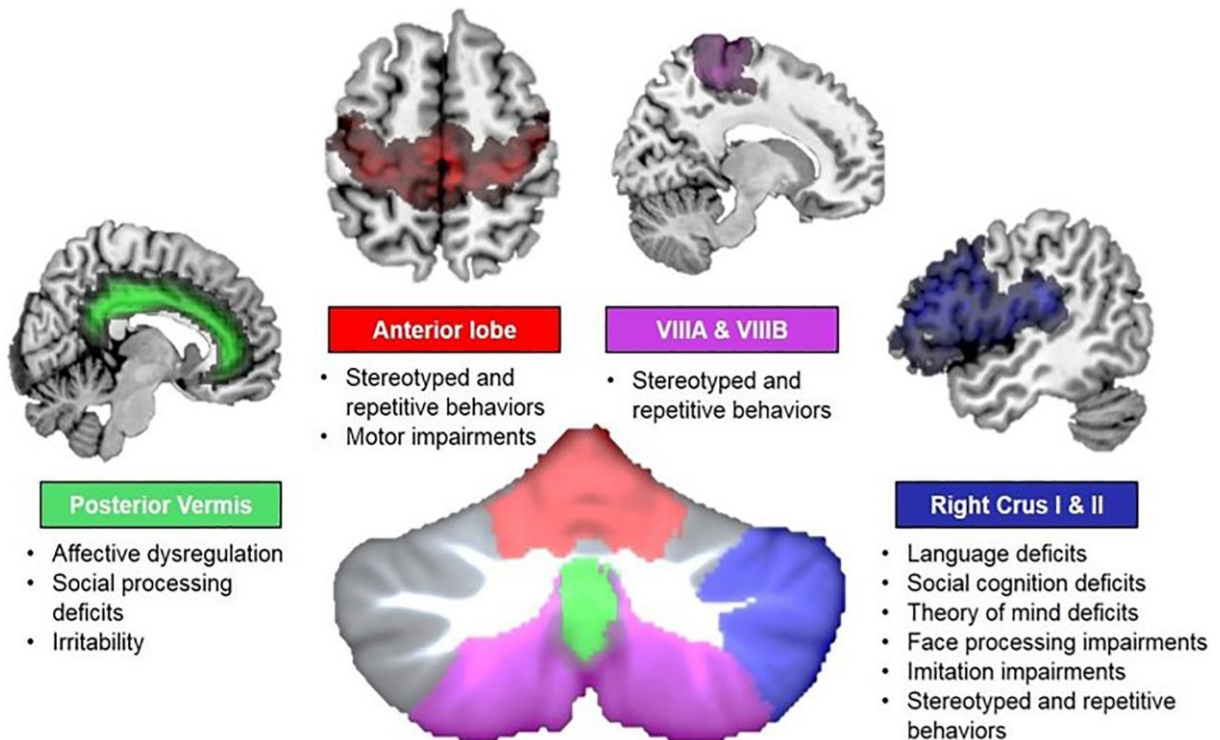
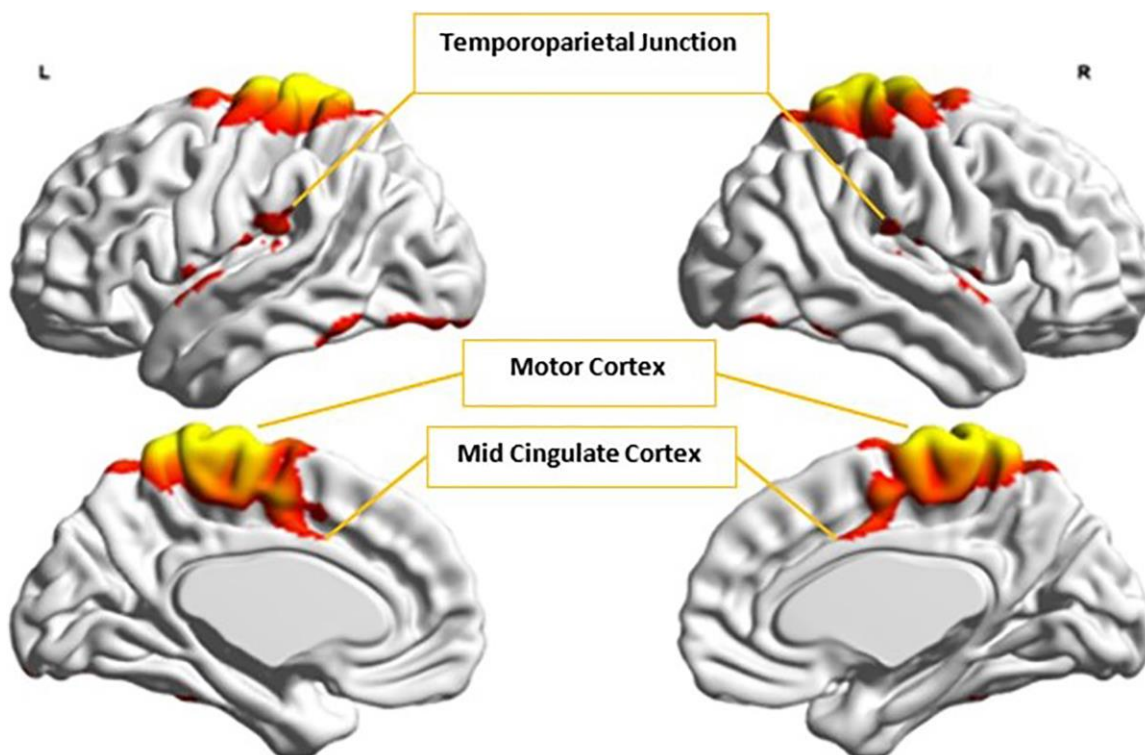


FIGURE3: Εγκεφαλοπαρεγκεφαλιδικά κυκλώματα στον αυτισμό. Διαταραχές σε συγκεκριμένα κυκλώματα εγκεφαλοπαρεγκεφαλίδας θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφορετικά συμπτώματα συμπεριφοράς της διαταραχής του φάσματος του αυτισμού (ASD). Τα χρώματα αντανακλούν τη συνδεσιμότητα συγκεκριμένων περιοχών της παρεγκεφαλίδας: πρόσθιο λοβό (κόκκινο) και λοβό VIII (ιώδες) και σωματοκινητικά κυκλώματα, δεξιά Crus I και II (μπλε) και μετωπικές γλωσσικές περιοχές (μεταξύ άλλων), και τα οπίσθια vermis (πράσινα) και τα μεταιχμιακά δίκτυα. Σημειώνονται ελλείμματα συμπεριφοράς που σχετίζονται με δομικές και λειτουργικές διαταραχές σε κάθε κύκλωμα. Image adapted from “Cerebro-Cerebellar Circuits in Autism Spectrum Disorder” by D’Mello et al.<sup>71</sup> Copyright permission obtained.



**FIGURE 4:** Αυτά τα λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας είναι τα πιο αναπαραγώγιμα για να διαχωριστούν οι ομάδες αυτισμού και ελέγχου. Με κόκκινο χρώμα είναι τα συστατικά σε επίπεδο ομάδας από την ομάδα του Αυτισμού που παρήγαγαν την υψηλότερη τιμή καθαρότητας συστάδας σε σύγκριση με τους ελέγχου. Image adapted from “Investigating Brain Connectomic Alterations in Autism Using the Reproducibility of Independent Components Derived from Resting State Functional MRI Data” by Syed et al. 72Copyright permission obtained.

### 5β. Resting State Fmri

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία κατά την κατάσταση ηρεμίας (rs-fMRI) είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για τη μελέτη του εγκεφάλου παιδιών με Διαταραχή Φάσματος του Αυτισμού (ASD) λόγω των μοναδικών συμπεριφορικών και γνωστικών χαρακτηριστικών τους. Αντίθετα από τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία με βάση εργασίες, η rs-fMRI δεν εξαρτάται από συγκεκριμένες εργασίες, καθιστώντας το εργαλείο αυτό πολύτιμο για

τη μελέτη των εγκεφάλων τους χωρίς τους δυνητικούς περιορισμούς γλωσσικών εμποδίων και τη μη επιτυχημένη ολοκλήρωση εργασιών.

Η rs-fMRI μπορεί να απομονώσει διάφορα εγκεφαλικά δίκτυα, και η έρευνα έχει δείξει ότι μπορεί να είναι πιο ακριβής από τα δομικά δεδομένα στη διάκριση παιδιών με ASD από τα παιδιά με τυπική ανάπτυξη (TD). Ένα κοινό εύρημα στις μελέτες rs-fMRI είναι η "θεωρία της υπο-συνδεσιμότητας του αυτισμού," που υποστηρίζει ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα στους εγκεφάλους ατόμων με ASD είναι μειωμένη. Αυτή η υπο-συνδεσιμότητα έχει παρατηρηθεί σε διάφορα δίκτυα, συμπεριλαμβανομένων των αισθητηριακών υποπεριοχών του αμυγδαλοειδούς πυρήνα που σχετίζονται με την αισθητηριακή είσοδο και τις οπτικοχωρικές κι ανώτερες βρεγματικές περιοχές του εγκεφάλου στα άτομα με ASD.

Για παράδειγμα, ανάμεσα στις τρεις υποπεριοχές του αμυγδαλοειδούς (μέση κεντρική, πλαγιοβασική και επιφανειακή), η μεγαλύτερη μείωση στη λειτουργική συνδεσιμότητα παρατηρήθηκε στη πλαγιοβασική υποπεριοχή. Σε μια άλλη μελέτη, η συνδεσιμότητα μεταξύ των ημισφαιρίων στους αισθητηριακούς και οπίσθιους φλοιούς μειώθηκε, ιδιαίτερα στον μεταιχμιακό/κροταφικό λοβό (όπως ο αμυγδαλοειδής πυρήνας). Άλλοι διαπίστωσαν ότι τα μέτρα συνδεσιμότητας μεταξύ πρόσθιων και οπίσθιων περιοχών προσαγωγίου στον εγκέφαλο ASD έχουν χαμηλή συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους μάρτυρες καθώς και άλλα μετωποβρεγματικά δίκτυα <sup>[87-89]</sup>. Σε μια μελέτη του Kleinhans και συνεργατών <sup>[90]</sup>, παρατηρήθηκε ένα περίεργο φαινόμενο: περιοχές υπερ-συνδεσιμότητας σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, το οποίο κάποιοι ερευνητές υποθέτουν ότι μπορεί να λειτουργεί ως μηχανισμός αντιστάθμισης σε παιδιά με ASD, παρακάμπτοντας τις ασύνδετες περιοχές του εγκεφάλου. Τέτοια υπερ-συνδεσιμότητα έχει παρατηρηθεί επίσης στις διασυνδέσεις μεταξύ των ημισφαιρίων στις περιοχές της μέσης μετωπιαίας έλικας και έσω κροταφικής έλικας, που κανονικά εμφανίζουν χαμηλή βάση συνδεσιμότητας. Τέτοιες ανεπάρκειες στη συνδεσιμότητα μεταξύ των ημισφαιρίων υποστηρίχθηκαν επίσης από άλλες μελέτες.

### **5β i Default mode network (DMN)**

Όταν εξετάζονται ειδικά τα δίκτυα που καθορίζονται συνήθως από σύνολα δεδομένων rs-fMRI, το δίκτυο προεπιλεγμένης κατάστασης (DMN) έχει εμφανίσει υπο-συνδεσιμότητα.

Ο Weng και συνεργάτες χρησιμοποίησαν ένα σημείο στην πίσω συνδετική φλοιώδη κορυφή για να εξετάσουν το DMN και ανακάλυψαν ότι από τις 11 περιοχές του DMN εμφάνισαν μειωμένη συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους εφήβους ελέγχου. Η μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ του οπίσθιου προσαγωγίου και της δεξιάς προκεντρικής έλικας (αισθητικοκινητική περιοχή) και της δεξιάς άνω μετωπιαίας έλικας εντός του DMN έχει επίσης ενοχοποιηθεί. Αυτά τα ευρήματα της μειωμένης συνδεσιμότητας εντός δικτύου επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα σε ανασκόπηση μελετών του DMN σε παιδιά με ASD. Η μειωμένη διημισφαιρική συνδεσιμότητα στους οπίσθιους κόμβους του DMN (δηλ. οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου) εμπλέκεται συχνότερα.

### **5β ii Αισθητηριακά δίκτυα**

Όταν μελετήθηκαν άλλα αισθητηριακά δίκτυα, όπως το ακουστικό δίκτυο, το υψηλότερο οπτικό δίκτυο, το πρωτογενές οπτικό δίκτυο και το αισθητηριακό δίκτυο, σε 3-7 ετών αγόρια με αυτισμό, ανακαλύφθηκε αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα και/ή υψηλότερη θετική συνδεσιμότητα σε όλα τα δίκτυα και συσχετίστηκε με την σοβαρότητα του ASD (βαθμός προσοχής, φαντασία, βαθμός επικοινωνίας). Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι, δεδομένου ότι η ισχυρότερη συνδεσιμότητα ήταν στα οπτικά δίκτυα, τα παιδιά με αυτισμό μπορεί να επικεντρώνονται υπερβολικά στα οπτικά ερεθίσματα με βλάβη των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων και άλλων σημάτων επικοινωνίας.

### **5β iii Dorsal attention network (DAN) δίκτυο κατεύθυνσης προς τα πίσω**

Ο Sun και συνεργάτες βρήκαν ότι τα ευρήματα του rs-fMRI στο δίκτυο κατεύθυνσης προς τα πίσω (DAN) ήταν καλύτερα στην ταξινόμηση των παιδιών με αυτισμό από τα παιδιά TD σε σύγκριση με το DMN. Συγκεκριμένες περιοχές ενδιαφέροντος ήταν υποτμήματα στην παρεγκεφαλίδα, ανώτερη κροταφική έλικα (STG), παραιπόκαμπος έλικα (PHG) και ο πρόσθιος προσαγωγίος φλοιός (ACC). Τα παρεγκεφαλιδικά κυκλώματα που συνδέονται με τον εγκέφαλο και παρουσιάζουν ενδιαφέρον για ASD ορίζονται στο σχήμα 3. Το DAN, με το κοιλιακό δίκτυο προσοχής, είναι ένα συστατικό του συντονισμού στον εγκέφαλο για κοινωνικό προσανατολισμό σε ενδείξεις ως προς το πού, πότε ή σε ποια θέματα πρέπει να κατευθύνουν την προσοχή τους.

### **5β iv Salience network.**

Το δίκτυο αυτό είναι υπεύθυνο για τον προσδιορισμό των πλέον σχετικών πληροφοριών στην προσωπικότητα κάποιου. Τα κοινωνικά ερεθίσματα από κοντινά άτομα αντιπροσωπεύουν σημεία εστίασης για τα παιδιά με τυπική ανάπτυξη. Ο φλοιός ACC, η ανώτερη μετωπιαία έλικα, ο θάλαμος και η πρόσθια νησίδα είναι πρωταρχικοί κόμβοι του δικτύου προβολής. Υπερσυνδεσιμότητα σε αυτές τις περιοχές παρατηρείται σε παιδιά με ASD, με συνοδό μειωμένη συνδεσιμότητα με τον έσω κροταφικό λοβό και την αμυγδαλή. Ανωμαλίες στο δίκτυο salience έκαναν διάκριση μεταξύ παιδιών με ASD και παιδιών TD με ακρίβεια 83%.

### **6. Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού (MRS)**

Η Φασματοσκοπία Μαγνητικού Συντονισμού (MRS) έχει χρησιμοποιηθεί για να εξετάσει τους εγκεφαλικούς μεταβολίτες στο πλαίσιο της υπόθεσης ότι η Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού (ASD) χαρακτηρίζεται από παθολογική διέγερση και αναστολή του εγκεφάλου. Ένας από τους κυριότερους νευροαναστολικούς μεταβολίτες, το γ-Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), έχει επικεντρωθεί στη μελέτη χρησιμοποιώντας τεχνικές επεξεργασίας φασματικής προσπέλασης πρωτονίων MRS, λόγω της επικάλυψης των συντονισμών της με άλλους μεταβολίτες στα 3,0 και 1,9 ppm.

Κατά την εξέταση των εγκεφαλικών περιοχών που σχετίζονται με τις λειτουργίες κίνησης, ακοής και όρασης χρησιμοποιώντας το MEGA-PRESS με φασματική επεξεργασία MRS για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του GABA, διαπιστώθηκε ότι οι λόγοι GABA/κρεατίνης ήταν χαμηλότεροι σε παιδιά με ASD σε σύγκριση με παιδιά με κανονική ανάπτυξη (TD) στις περιοχές ενδιαφέροντος για την κίνηση και την ακοή. Χαμηλότερα επίπεδα GABA συσχετίστηκαν με πιο έντονες διαταραχές στη γλώσσα και τη συμπεριφορά στα παιδιά με ASD. Άλλοι ερευνητές έχουν ενοχοποιήσει μειώσεις στο GABA γύρω από την περιοχή του Sylvius αριστερά και στην άνω κροταφική έλικα σε άτομα με ASD. Τα επίπεδα GABA έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με ASD και μπορεί να ομαλοποιηθούν σε σύγκριση με αυτά των παιδιών με τυπική ανάπτυξη μέχρι το τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής, τουλάχιστον στον βρεγματικό λοβό.

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους διεγερτικούς νευρομεταβολισμούς και μπορεί να απομονωθεί στα 2,3 ppm του φάσματος MR πρωτονίων. Οι μετωποραβδωτές περιοχές του εγκεφάλου συνδέονται λειτουργικά με καταναγκαστικές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και, ειδικότερα, ο φλοιός της πρόσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου διέπει τον ανασταλτικό έλεγχο της παρορμητικότητας. Αυξημένα επίπεδα μετωποραβδωτού γλουταμινικού έχουν βρεθεί σε ASD, ενώ το γλουταμινικό οξύ στον φλοιό της πρόσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου (ACC) μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με ASD έναντι μαρτύρων. Οι Ito et al διαπίστωσαν επίσης ότι το GABA στον φλοιό της πρόσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου (ACC) μειώθηκε. Επιπλέον, η έρευνα από τον Ito και συνεργάτες αποκάλυψε μειώσεις στα επίπεδα GABA στον ACC, αλλά αυξημένα επίπεδα γλουταμινικού οξέος στον ACC. Αnéφεραν επίσης ότι το GABA της αριστερής παρεγκεφαλίδας μειώθηκε, αλλά το γλουταμινικό οξύ αυξήθηκε σε σύγκριση με τους ελέγχους.

Λόγω της σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ του διεγερτικού γλουταμινικού οξέος και του ανασταλτικού GABA σε διάφορες εγκεφαλικές περιοχές, με διαφορές μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας, σε διάφορα στάδια ανάπτυξης, με διάφορους φαινότυπους ASD, η MRS δεν θεωρείται απόλυτο μέσο για τη διάγνωση του ASD.

## **7.Αναλύσεις Τεχνητής Νοημοσύνης**

Η διάγνωση νευροψυχιατρικών διαταραχών όπως το Διαταραγμένο Φάσμα του Αυτισμού (ASD) μπορεί να αποτελεί πρόκληση λόγω της ασθενούς ποικιλομορφίας, της αλληλοεπικάλυψης συμπτωμάτων με άλλες διαταραχές και της υποκειμενικής φύσης των κλινικών αξιολογήσεων. Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνικές μηχανικής μάθησης (ML) έχουν αναπτυχθεί για να βοηθήσουν στον εντοπισμό παιδιών με ASD χρησιμοποιώντας συνδυασμούς χαρακτηριστικών σχετικά με τη συμπεριφορά, την κλινική και την μη κλινική. Η νευροαπεικόνιση, ιδιαίτερα σε μορφή αντικειμενικών μη κλινικών μετρήσεων, δείχνει σημαντική δυνατότητα για τη διευκόλυνση της διάγνωσης του ASD. Έχουν εξεταστεί διάφορες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένων των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών, με τη χρήση ML να οδηγεί στην ανάπτυξη στατιστικών μοντέλων για την ταξινόμηση ασθενών με ASD από τυπικά αναπτυγμένα



άτομα (TD). Οι κοινώς χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ML είναι οι εποπτικές ταξινομήσεις, με αλγόριθμους όπως οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (SVM) που χρησιμοποιούνται κυρίως για μικρά σύνολα δεδομένων και η βαθιά μάθηση (DL) που χρησιμοποιείται για μεγάλα πολυκεντρικά σύνολα δεδομένων.

### **7α. Δομική Τεχνητή Νοημοσύνη**

Σε μια μελέτη από τον Yassin και άλλους, αναλύθηκαν εικόνες T1-weighted MRI από 36 άτομα με ASD, 64 άτομα με σχιζοφρένεια και 106 άτομα με τυπική ανάπτυξη, καθώς και η ταξινόμηση των δεδομένων χρησιμοποιώντας 6 διάφορους ταξινομητές. Η μέθοδος SVM επέδειξε ιδιαίτερα καλή απόδοση στην κατηγοριοποίηση των ατόμων με ASD και TD χρησιμοποιώντας το σύνολο των χαρακτηριστικών του εγκεφάλου, με ακρίβεια 75,8%. Όταν εξετάστηκε ο υποφλοιώδης όγκος, τόσο η λογαριθμική παλινδρόμηση (LR) όσο και η SVM είχαν καλή απόδοση με ακρίβειες 72,4% και 89,6% αντίστοιχα. Για τα δεδομένα πάχους του εγκεφαλικού φλοιού, ο αλγόριθμος λήψης αποφάσεων ( Decision tree: DT) επέδειξαν την καλύτερη απόδοση με ακρίβεια 75,8%. Σε μια άλλη μελέτη από τον Kong και συνεργάτες, χρησιμοποιήθηκαν εικόνες T1-weighted MRI με το εν τω βάθει νευρικό δίκτυο (DNN) για την ταξινόμηση ASD/TD. Πέτυχαν ακρίβεια 90,39% με περιοχή κάτω από την χαρακτηριστική λειτουργίας του δέκτη καμπύλη (AUC) 0,9738. Οι Shahamat και Saniee Abadeh χρησιμοποίησαν τρισδιάστατους CNNs(convolutional neural networks ), ως μορφή της DL, για να διαχωρίσουν 500 ασθενείς με ASD από 500 TD άτομα χρησιμοποιώντας σύνολα δεδομένων του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία. Πρότειναν έναν αλγόριθμο βασισμένο σε γενετικό αλγόριθμο που εξάγει 15–75 γνωστές περιοχές του εγκεφάλου στο σύνολο δεδομένων ASD και επέτυχαν μια ακρίβεια ταξινόμησης 0,70. Οι Li και συνεργάτες ανέλυσαν επίσης δομικά δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας (T1 και T2 weighted MRI) από 31 άτομα με ASD και 215 TD υποκείμενα, εντοπίζοντας αρχικά τις γνωστές τοποθεσίες σχετικές με το ASD και στη συνέχεια ταξινομώντας τα άτομα σε ομάδες ASD/TD χρησιμοποιώντας τόσα τοπικά όσο και παγκόσμια χαρακτηριστικά με χρήση CNN. Με L γνωστά σημεία που εξαρτώνται από τα δεδομένα, το πολυκανάλι CNN χρησιμοποίησε L παράλληλα υπο- CNN για την εξαγωγή τοπικών χαρακτηριστικών από L περιοχές, τα συνένωσε και τα παρέδωσε σε μια σειρά πλήρως συνδεδεμένων στρωμάτων για την καταγραφή των παγκόσμιων δομικών

πληροφοριών του MRI και τον υπολογισμό της πιθανότητας τάξης. Αυτή η μέθοδος είχε υψηλότερη ακρίβεια (0,7624) από το 3D-CNN (ακρίβεια 0,5234).

### **7β. Λειτουργική Τεχνητή Νοημοσύνη**

Σε μια μελέτη με 103 ασθενείς με ASD και 192 TD άτομα, οι Sun και συνεργάτες χρησιμοποίησαν 1) ανεξάρτητη ανάλυση συνιστωσών σε μεγάλη κλίμακα δικτύων ανάπαυσης από rs-fMRI και 2) μετα-ανάλυση βασισμένη σε εικόνα για την εξέταση των χωρικών προτύπων, και στη συνέχεια 3) μοντελοποίηση SVM για την ταξινόμηση των υποκειμένων ως ASD ή TD. Αυτό το μοντέλο αναγνώρισε ασθενείς με ASD με υψηλή τιμή AUC 0,988, υπονοώντας ότι αυτά τα ανορθόδοξα χωρικά πρότυπα αποτελούν αποτελεσματικούς βιοδείκτες. Σε μια άλλη μελέτη, ο Heinsfield και συνεργάτες επέτυχαν ακρίβεια ταξινόμησης 70% εφαρμόζοντας ένα αλγόριθμο DL σε δεδομένα rs-fMRI από 505 άτομα με ASD και 530 TD άτομα. Η ακρίβεια DNN τους 70% ήταν υψηλότερη από την υπολογιζόμενη ακρίβεια για τις μεθόδους τυχαίας δοσολογίας (0,63) ή SVM (0,65).

### **8. Ηθικές συνιστώσες**

Η ηθική ανάλυση των προκλήσεων που σχετίζονται με τη χρήση της τεχνολογίας fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς επικεντρώνεται σε δύο σημαντικά ηθικά θέματα:

1. Συγκατάθεση των γονέων: Η χρήση της fMRI σε παιδιατρικές μελέτες απαιτεί τη συγκατάθεση των γονέων του ανηλίκου ασθενούς. Το ηθικό ζήτημα εδώ είναι πώς πρέπει να διασφαλιστεί ότι οι γονείς κατανοούν πλήρως τον χαρακτήρα και τους σκοπούς της μελέτης και ότι δίνουν τη συγκατάθεσή τους εθελοντικά και ενημερωμένα. Αυτό περιλαμβάνει επίσης την ανάλυση του τρόπου με τον οποίο η συγκατάθεση των γονέων επηρεάζει την ιδιωτικότητα και την ασφάλεια των παιδιών.
2. Συγκατάθεση των ανηλίκων ασθενών: Σε πολλές περιπτώσεις, η συγκατάθεση των ανηλίκων ασθενών απαιτείται επίσης, ειδικά εάν είναι ικανοί να κατανοήσουν τους σκοπούς και τις επιπτώσεις της μελέτης. Αυτό αποτελεί ηθικό ζήτημα, καθώς πρέπει να διασφαλιστεί ότι η μικρή ηλικία δεν επηρεάζει την ικανότητα τους να λάβουν ενημερωμένες αποφάσεις και ότι δεν υπάρχει πίεση ή εκμετάλλευση.

Η διεξαγωγή των πειραματικών μελετών fMRI σε παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να συμμορφώνεται με αυστηρές ηθικές κατευθυντήριες γραμμές που διασφαλίζουν την προστασία των συμμετεχόντων και την διαφύλαξη των αρχών της δικαιοσύνης και της ανθρώπινης αξιοπρέπειας.

## **9. Συζήτηση-συμπεράσματα**

Συνοπτικά, οι μελέτες με Μαγνητική Τομογραφία (MRI) σε άτομα με Διαταραχή του Φάσματος του Αυτισμού (ASD) έχουν αποκαλύψει αρκετά βασικά ευρήματα:

### **Δομικά Ευρήματα:**

- Στα αρχικά στάδια της ASD, ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, όπως οι μετωπιαίοι λοβοί (άνω και μέση μετωπιαία έλικα), άνω κροταφική έλικα και τα βασικά γάγγλια παρουσιάζουν μεγέθυνση και αύξηση του φλοιού.
- Κατά τη διάρκεια του περιορισμού των συνάψεων, υπάρχει μείωση στο μέγεθος ορισμένων φλοιικών περιοχών, ιδιαίτερα στον κροταφικό λοβό, συμπεριλαμβανομένων της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου.
- Οι όγκοι της λευκής ουσίας αυξάνονται στις περιοχές που σχετίζονται με τη γλώσσα, όπως η δεξιά τοξοειδής, η αριστερή κάτω μετωπιαία-νιακή και η λοξή δεσμίδα, σε όφελος των υποφλοιωδών ινών.
- Οι μελέτες διάχυσης (DTI) δείχνουν αυξημένο Δείκτη Διάχυσης (ADC) και μειωμένη Κλίμακα Κλινικής Διάχυσης (FA) σε κοντές συνδετικές ίνες και σε μακρές ίνες του φλοιού του μετωπικού λοβού. Χαμηλότερο FA παρατηρήθηκε επίσης στον τοξοειδή πυρήνα και στην αμυγδαλή. Αυτές οι περιοχές που περιγράφηκαν προηγουμένως εμπλέκονται στη γνωστική εκτελεστική λειτουργία, την ομιλία και την κοινωνική συμπεριφορά.

### **Λειτουργικά Ευρήματα:**

- Οι λειτουργικές μελέτες υποστηρίζουν τα δομικά ευρήματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Εργασίες που σχετίζονται με την αναγνώριση προσώπων, (αμυγδαλή και πρόσθιος μετωπιαίος φλοιός), ανταμοιβές (μετωπιαίο ραβδωτό σώμα, πλευρικός μετωπιαίος φλοιός), κοινωνική γνώση (αμυγδαλή, ανώτερη κροταφική αύλακα και κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός) δείχνουν διαφορετικά επίπεδα ενεργοποίησης σε σύγκριση με παιδιά με τυπική ανάπτυξη.

- Η ανεπάρκεια σύνδεσης φαίνεται σε δίκτυα ανάπαυσης στα οποία συμμετέχουν περιοχές που σχετίζονται με την ASD, συμπεριλαμβανομένου του Δίκτυου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (DMN), στους αμυγδαλοειδείς πυρήνες της αισθητηριακής εισόδου και της φλοιοφλοιικής ημισφαιρικής συνδεσιμότητας.
- Παρατηρείται υπερσυνδεσιμότητα στον πρόσθιο προσαγωγίο φλοιό, στην άνω μετωπιαία έλικα του προεξέχοντος δικτύου στα άτομα με ASD, μαζί με μειωμένη συνδεσιμότητα στον μέσο κροταφικό λοβό και την αμυγδαλή.

Ένα κοινό θέμα σε όλες αυτές τις διάφορες μεθόδους είναι ο ρόλος της αμυγδαλής στην ASD. Κατά τα άλλα, τα ευρήματα συχνά παρουσιάζουν ανωμαλίες στους μετωπιαίους λοβούς και την άνω κροταφική έλικα.

Οι μελέτες της νευροαπεικόνισης μέχρι σήμερα έχουν εστιαστεί στις θεωρίες της δυσλειτουργίας της ερεθιστικότητας-αναστολής (MRS), της αποσύνδεσης της λευκής ουσίας (DTI), της δυσμορφίας του εγκεφάλου στον μετωποκροταφικό χώρο (VBM-3DMRI) και της υπερ-και υπο-ενεργοποίησης διάφορων περιοχών του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των μελετών που βασίζονται σε εργασίες (fMRI) και της ανεπάρκειας σύνδεσης κατά τις μελέτες σε κατάσταση -ηρεμίας. Καθώς η μηχανική μάθηση (ML) ενσωματώνει περισσότερα δομικά και λειτουργικά στοιχεία στην ανάλυση της τεχνητής νοημοσύνης (AI), η νευροαπεικόνιση θα διαδραματίσει μεγαλύτερο ρόλο στον προσδιορισμό του εγκεφαλικού λειτουργικού φαινοτύπου του αυτισμού. Αυτό θα βοηθήσει τους κλινικούς και τους συμπεριφορικούς θεραπευτές τόσο στην διαφοροδιάγνωση όσο και στην θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με νευροαναπτυξιακές διαταραχές.

## 10.Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Για να προχωρήσει η κατανόηση μας για τις ASD μέσω της νευροαπεικόνισης, συνιστάται η διεξαγωγή μελέτης για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα σε παιδιά από την έναρξη της υποψίας για ASD σε ηλικίες 3-6 ετών και στη συνέχεια μετά την πάροδο 3-5 ετών, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους απεικόνισης που είναι πιο ενδεδειγμένες στα θέματα συμμόρφωσης και κόστους. Αυτό περιλαμβάνει τη συλλογή συνόλων δεδομένων 3D όγκου, DTI, rs-fMRI, και MRS για GABA και γλουταμίνη/γλουταμικό σε παιδιά που συμμορφώνονται (ή έχουν τεθεί σε καταστολή) και τη σύγκρισή τους με παιδιά που

αντιμετωπίστηκαν αντιστοιχα και παρουσιάζουν τυπική ανάπτυξη. Με την εισαγωγή φαρμάκου ή/και συμπεριφορικής παρέμβασης, τα παιδιά πρέπει να ομαδοποιηθούν ανά τύπο θεραπείας για να εξεταστούν οι αλλαγές από την αρχική κατάσταση όταν ήταν ακόμη ανεπηρέαστα από τη θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο εξελισσόμενος εγκέφαλος θα παρουσιάσει αλλαγές που μπορεί να δυσκολέψουν τα ευρήματα. Με αυτούς τους έλεγχους και τις μεταβλητές που λαμβάνονται υπόψη, μπορούμε στη συνέχεια να υποκατηγοριοποιήσουμε ανάλογα με τις νευροψυχολογικές ή αναπτυξιακές δοκιμές για να προσδιορίσουμε ποιοι απεικονιστικοί νευροδείκτες είναι προγνωστικοί για ευνοϊκά ή αδιάφορα αποτελέσματα στο ευρύ φάσμα της ASD. Επίσης, αξίζει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αμυγδαλή.

## Βιβλιογραφία

Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances Faranak Rafiee, MD, Roya Rezvani Habibabadi, MD, David M. Yousem MD, MBA, Mina Motaghi, MD, and Ilyssa J. Yousem, MEd, MS, BCBA, LBAMPH, (more references are in

1. Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K: On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 27:447-474, 1998
2. Logothetis NK: The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23:3963-3971, 2003
1. Gaillard WD, Grandin CB, Xu B: Developmental aspects of pediatric fMRI: Considerations for image acquisition, analysis, and interpretation. *Neuroimage* 13:239-249, 2001
4. Rubia K: Functional brain imaging across development. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 22:719-731, 2013
5. Marcar VL, Strassle AE, Loenneker T, Schwarz U, Martin E: The influence of cortical maturation on the BOLD response: An fMRI study of visual cortex in children. *Pediatr Res* 56:967-974, 2004
6. Brown TT, Lugar HM, Coalson RS, Miezin FM, Petersen SE, Schlaggar BL: Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. *Cereb Cortex* 15:275-290, 2005
7. Chiron C, Raynaud C, Maziere B, et al: Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 33:696-703, 1992
8. Hertz-Pannier L, Noulhiane M, Rodrigo S, Chiron C: Pretherapeutic functional magnetic resonance imaging in children. *Neuroimaging Clin N Am* 24:639-653, 2014
9. Brauer J, Neumann J, Friederici AD: Temporal dynamics of perisylvian activation during language processing in children and adults. *Neuroimage* 41:1484-1492, 2008
10. Morita T, Kochiyama T, Yamada H, et al: Difference in the metabolic response to photic stimulation of the lateral geniculate nucleus and the primary visual cortex of infants: A fMRI study. *Neurosci Res* 38:63-70, 2000
11. Heep A, Scheef L, Jankowski J, et al: Functional magnetic resonance imaging of the sensorimotor system in preterm infants. *Pediatrics* 123:294-300, 2009
12. Born AP, Rostrup E, Miranda MJ, Larsson HB, Lou HC: Visual cortex reactivity in sedated children examined with perfusion MRI (FAIR). *Magn Reson Imaging* 20:199-205, 2002
13. Altman NR BB: Pediatric applications of fMRI. In: Faro S, Mohamed FB (eds): *Functional MRI. Basic Principles and Clinical Applications*, New York: Springer, 2006
14. Byars AW, Holland SK, Strawsburg RH, et al: Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children. *J Child Neurol* 17:885-890, 2002
15. Slifer KJ, Koontz KL, Cataldo MF: Operant-contingency-based preparation of children for functional magnetic resonance imaging. *J Appl Behav Anal* 35:191-194, 2002
16. Yuan W, Altaye M, Ret J, et al: Quantification of head motion in children during various fMRI language tasks. *Hum Brain Mapp* 30:1481-1489, 2009

17. Rajagopal A, Byars A, Schapiro M, Lee GR, Holland SK: Success rates for functional MR imaging in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:2319-2325, 2014
18. Kesavadas C, Thomas B, Sujesh S, et al: Real-time functional MR imaging (fMRI) for presurgical evaluation of paediatric epilepsy. *Pediatr Radiol* 37:964-974, 2007
19. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Sabsevitz DS: A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia* 49:1980-1997, 2008
20. Holland SK, Vannest J, Mecoli M, et al: Functional MRI of language lateralization during development in children. *Int J Audiol* 46:533-551, 2007
21. Goebel R: Localization of brain activity using functional magnetic resonance imaging. In: Stippich C (ed): *Clinical Functional MRI. Presurgical Functional Neuroimaging*, ed 1., Heidelberg: Springer-Verlag, 2007
22. Friston KJP, Turner R: Analysis of functional MRI time series. *Hum Brain Mapp* 6:283-300, 1998
23. Zheng LJ, Yang GF, Zhang XY, et al: Altered amygdala and hippocampus effective connectivity in mild cognitive impairment patients with depression: A resting-state functional MR imaging study with granger causality analysis. *Oncotarget* 8:25021-25031, 2017
24. Pearlson GD: Applications of resting state functional MR imaging to neuropsychiatric diseases. *Neuroimaging Clin N Am* 27:709-723, 2017
25. Alcauter S, Garcia-Mondragon L, Gracia-Tabuenca Z, Moreno MB, Ortiz JJ, Barrios FA: Resting state functional connectivity of the anterior striatum and prefrontal cortex predicts reading performance in school-age children. *Brain Lang* 174:94-102, 2017
26. Cui LB, Liu L, Guo F, et al: Disturbed brain activity in resting-state networks of patients with first-episode schizophrenia with auditory verbal hallucinations: A cross-sectional functional MR imaging study. *Radiology* 283:810-819, 2017
27. Zhou W, Xia Z, Bi Y, Shu H: Altered connectivity of the dorsal and ventral visual regions in dyslexic children: A resting-state fMRI study. *Front Hum Neurosci* 9:495, 2015
28. Khan AJ, Nair A, Keown CL, Datko MC, Lincoln AJ, Muller RA: Cerebro-cerebellar resting-state functional connectivity in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 78:625634, 2015
29. Lin HY, Tseng WY, Lai MC, Matsuo K, Gau SS: Altered resting-state frontoparietal control network in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 21:271-284, 2015
30. Horowitz-Kraus T, DiFrancesco M, Kay B, Wang Y, Holland SK: Increased resting-state functional connectivity of visual- and cognitive control brain networks after training in children with reading difficulties. *Neuroimage Clin* 8:619-630, 2015
31. Datko M, Gougelet R, Huang MX, Pineda JA: Resting state functional connectivity MRI among spectral MEG current sources in children on the autism spectrum. *Front Neurosci* 10:258, 2016
32. *Developmental Disabilities Assistance and Bill of Rights Act, Public Law 95602*, 92 Stat. 1978 3004-5.
33. Mullin AP, Gokhale A, Sanyal S, et al. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl Psychiatry* 2013; 3:e329–e336. This paper proposed reconceptualization of neurodevelopmental disorders based on understanding underlying genetics, proteomics and interactomics.
34. Reiersen AM. How should we classify complex neurodevelopmental disorders? *Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol* 2017; 5:1–2. This reference highlights limitations of current classification of neurodevelopmental
35. Maenner M, Shaw K, Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* 2020;69:1-12.

36. van't Hof M, Tisseur C, van Berckelaer-Onnes I, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism* 2021;25(4):862-873.
37. Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol* 2015;14(11):1121-1134.
38. 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.
39. Erbetta A, Bulgheroni S, Contarino V, et al. Neuroimaging findings in 41 low-functioning children with autism spectrum disorder: A single-center experience. *J Child Neurol* 2014;29(12):1626-1631.
40. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One* 2009;4(2):e4415.
41. Zeegers M, Van Der Grond J, Durston S, et al. Radiological findings in autistic and developmentally delayed children. *Brain Dev* 2006;28(8):495-499.
42. Vasa RA, Ranta M, Huisman TA, Pinto PS, Tillman RM, Mostofsky SH. Normal rates of neuroradiological findings in children with high functioning autism. *J Autism Dev Disord* 2012;42(8):1662-1670.
43. Monterrey JC, Philips J, Cleveland S, et al. Incidental brain MRI findings in an autism twin study. *Autism Res* 2017;10(1):113-120.
44. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging* 2013;37(1):1-14.
45. Levman J, Vasung L, MacDonald P, et al. Regional volumetric abnormalities in pediatric autism revealed by structural magnetic resonance imaging. *Int J Dev Neurosci* 2018;71:34-45.
46. Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry* 2017;22(11):1576-1584.
47. Ziats MN, Edmonson C, Rennert OM. The autistic brain in the context of normal neurodevelopment. *Front Neuroanat* 2015;9:115.
48. Vaccarino FM, Smith KM. Increased brain size in autism—What it will take to solve a mystery. *Biol Psychiatry* 2009;66(4):313-315.
49. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature* 2017;542(7641):348-351.
50. Hardan AY, Minshew NJ, Mallikarjunn M, Keshavan MS. Brain volume in autism. *J Child Neurol* 2001;16(6):421-424.
51. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002;59(2):175-183.
52. Ha S, Sohn IJ, Kim N, Sim HJ, Cheon KA. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: Structure, function and connectivity across the lifespan. *Exp Neurobiol* 2015;24(4):273-284.
53. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: Implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(1):123-142.
54. Kim JE, Lyoo IK, Estes AM, et al. Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(11):1187-1197.
55. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(1):46-52.
56. Boedhoe PSW, van Rooij D, Hoogman M, et al. Subcortical brain volume, regional cortical thickness, and cortical surface area across disorders: Findings from the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups. *Am J Psychiatry* 2020;177(9):834-843.
57. Liu J, Yao L, Zhang W, et al. Gray matter abnormalities in pediatric autism spectrum disorder: A meta-analysis with signed differential mapping. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26(8):933-945.
58. Lim L, Chantiluke K, Cubillo AI, et al. Disorder-specific grey matter deficits



- in attention deficit hyperactivity disorder relative to autism spectrum disorder. *Psychol Med* 2015;45(5):965-976.
59. Mitelman SA, Bralet M-C, Haznedar MM, et al. Diametrical relationship between gray and white matter volumes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging Behav* 2017;11(6):1823-1835.
60. Postema MC, van Rooij D, Anagnostou E, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets. *Nat Commun* 2019;10(1):4958.
61. Eilam-Stock T, Wu T, Spagna A, Egan LJ, Fan J. Neuroanatomical alterations in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2016;10:237.
62. Bonilha L, Cendes F, Rorden C, et al. Gray and white matter imbalance—Typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev* 2008;30(6):396-401.
63. Yang Q, Huang P, Li C, et al. Mapping alterations of gray matter volume and white matter integrity in children with autism spectrum disorder: Evidence from fMRI findings. *Neuroreport* 2018;29(14):1188-1192.
64. Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychol Med* 2011;41(7):1539-1550.
65. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003;126(Pt 5):1182-1192.
66. Casanova MF. White matter volume increase and minicolumns in autism. *Ann Neurol* 2004;56(3):453; author reply 4.
67. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol* 2004;55(4):530-540.
68. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry* 1997;154(8):1051-1056.
69. Hardan AY, Minshew NJ, Keshavan MS. Corpus callosum size in autism. *Neurology* 2000;55(7):1033-1036.
70. Hardan AY, Pabalan M, Gupta N, et al. Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res* 2009;174(1):57-61.
71. Kucharsky Hiess R, Alter R, Sojoudi S, Ardekani BA, Kuzniecky R, Pardoe HR. Corpus callosum area and brain volume in autism spectrum disorder: Quantitative analysis of structural MRI from the ABIDE database. *J Autism Dev Disord* 2015;45(10):3107-3114.
72. Lefebvre A, Beggiano A, Bourgeron T, Toro R. Neuroanatomical diversity of corpus callosum and brain volume in autism: Meta-analysis, analysis of the autism brain imaging data exchange project, and simulation. *Biol Psychiatry* 2015;78(2):126-134.
73. Im K, Lee JM, Lyttelton O, Kim SH, Evans AC, Kim SI. Brain size and cortical structure in the adult human brain. *Cereb Cortex* 2008;18(9):2181-2191.
74. Khundrakpam BS, Lewis JD, Kostopoulos P, Carbonell F, Evans AC. Cortical thickness abnormalities in autism spectrum disorders through late childhood, adolescence, and adulthood: A large-scale MRI study. *Cereb Cortex* 2017;27(3):1721-1731.
75. Chen R, Jiao Y, Herskovits EH. Structural MRI in autism spectrum disorder. *Pediatr Res* 2011;69(8):63-68.
75. Lukito S, Norman L, Carlisi C, et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 2020;50(6):894-919.
77. Ke X, Hong S, Tang T, et al. Voxel-based morphometry study on brain structure in children with high-functioning autism. *Neuroreport* 2008; 19(9):921-925.
78. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 2005;128(Pt 2):268-276.
79. Fishman I, Datko M, Cabrera Y, Carper RA, Muller RA. Reduced integration and differentiation of the imitation network in autism: A combined functional connectivity magnetic resonance imaging and

- diffusion-weighted imaging study. *Ann Neurol* 2015;78(6):958-969.
80. Walker L, Gozzi M, Lenroot R, et al. Diffusion tensor imaging in young children with autism: Biological effects and potential confounds. *Biol Psychiatry* 2012;72(12):1043-1051.
81. Groen WB, Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Zwiers MP. Pervasive microstructural abnormalities in autism: A DTI study. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36(1):32-40.
82. Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2008;18(11):2659-2665.
83. Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, et al. Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Res* 2010;1362:141-149.
84. Hernandez LM, Rudie JD, Green SA, Bookheimer S, Dapretto M. Neural signatures of autism spectrum disorders: Insights into brain network dynamics. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(1):171-150.
85. Zhang L, Ma R, Yuan Y, et al. The value of diffusion tensor imaging for differentiating autism spectrum disorder with language delay from developmental language disorder among toddlers. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(14):e15058.
86. Weng SJ, Carrasco M, Swartz JR, et al. Neural activation to emotional faces in adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52(3):296-305.
87. Scott-Van Zeeland AA, Dapretto M, Ghahremani DG, Poldrack RA, Bookheimer SY. Reward processing in autism. *Autism Res* 2010;3(2):53-67.
88. Lawrence KE, Hernandez LM, Eilbott J, et al. Neural responsivity to social rewards in autistic female youth. *Transl Psychiatry* 2020;10(1):178.
89. Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: Findings of fusiform activity and beyond. *Brain* 2004;127(Pt 12):2703-2716.
90. Pierce K, Redcay E. Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of "who". *Biol Psychiatry* 2008;64(7):552-560.
91. Herrington JD, Nymberg C, Schultz RT. Biological motion task performance predicts superior temporal sulcus activity. *Brain Cogn* 2011;77(3):372-381.
92. Dekhil O, Ali M, Haweel R, et al. A comprehensive framework for differentiating autism spectrum disorder from neurotypicals by fusing structural MRI and resting state functional MRI. *Semin Pediatr Neurol* 2020;34:100805.
93. Rausch A, Zhang W, Haak KV, et al. Altered functional connectivity of the amygdaloid input nuclei in adolescents and young adults with autism spectrum disorder: A resting state fMRI study. *Mol Autism* 2016;7:13.
94. Kleinhans NM, Reiter MA, Neuhaus E, et al. Subregional differences in intrinsic amygdala hyperconnectivity and hypoconnectivity in autism spectrum disorder. *Autism Res* 2016;9(7):760-772.
- Functional MRI connectivity of children with autism and low verbal and cognitive performance Terisa P. Gabrielsen<sup>1</sup>, Jeff S. Anderson<sup>2</sup>, Kevin G. Stephenson<sup>3</sup>, Jonathan Beck<sup>3</sup>, Jace B. King<sup>4</sup>, Ryan Kellems<sup>1</sup>, David N. Top Jr<sup>3</sup>, Nicholas C. C. Russell<sup>3</sup>, Emily Anderberg<sup>3</sup>, Rebecca A. Lundwall<sup>3,5</sup>, Blake Hansen<sup>1</sup> and Mikle South<sup>3,5</sup>

Functional MRI in Children: Current Clinical Application  
 Julie B. Guerin, MD, Hansel M. Greiner, MD, Francesco T. Mangano, DO, and James L. Leach, MD  
 Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept  
 Deborah J. Morris-Rosendahl, PhD; Marc-Antoine Crocq, MD

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Time/Maturation and Environment	Level of investigation	Clinical/Translational tools	Pre-clinical tools
	Domain 1: Behavior/Function		
	Clinical Phenotype(s) Clinical Testing Diagnosis	Clinical Evaluation Neuropsychological testing DSM/ICD	Animal behavioral testing Paradigms
	Domain 2: Neuronal Networks		
	Structural Connectivity Functional Connectivity Effective Connectivity	Structural MRI/DTI Functional MRI, NIRS EEG, MEG, TMS	
	Domain 3: Cellular and Molecular		
Neurons and Glia Synapse and Dendrites Neurotransmitters/ receptors	Electron microscopy (post mortem) PET imaging of synaptic density CSF analysis	Single neuron recordings Array Tomography/ Electron microscopy Immunohistochemistry Optogenetics	
Domain 4: Genetics/Epigenetics			
Chromosomes Genes/epigenetic machinery Protein Metabolites	Karyotyping, FISH, Telometric analysis SNP, WES, WGS Proteomics Metabolomics	Genetic knock-outs Animal Models	

Κλινικές και ερευνητικές προσεγγίσεις για τη διερεύνηση του φάσματος των νευροαναπτυξιακών αναπηριών. Η αποκρυπτογράφηση της σχέσης μεταξύ των βιολογικών μηχανισμών που διέπουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη συμπεριφορά στην υγεία και τις ασθένειες απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση και ενσωμάτωση των πολλαπλών οργανωτικών τομέων μέσω των οποίων λειτουργούν και εκδηλώνονται αυτοί οι μηχανισμοί. Αυτό το σχήμα αντιπροσωπεύει τέσσερις κύριους ερευνητικούς τομείς που διερευνούν νευροαναπτυξιακές διαταραχές που κυμαίνονται από τη συμπεριφορική/λειτουργική ανάλυση του φαινοτύπου έως την αξιολόγηση των υποκείμενων νευρωνικών δικτύων και την εξέταση των κυτταρικών και μοριακών

τα θεμέλια αυτών των δικτύων και τον εντοπισμό των γενετικών και επιγενετικών τους υποστρωμάτων. Σε κάθε τομέα, υπάρχουν επίπεδα ερευνών που αφορούν τη δομή και/ή τη λειτουργία του νευρικού συστήματος σε αυτόν τον συγκεκριμένο τομέα (αριστερή στήλη). Η κεντρική στήλη παραθέτει τα κλινικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση καθενός από αυτά τα επίπεδα σε έναν τομέα. Η δεξιά στήλη παραθέτει παραδείγματα αντίστοιχων προκλινικών εργαλείων. Η στήλη με την ένδειξη (Χρόνος/Ωρίμανση και Περιβάλλον) εστιάζει στην τέταρτη διάσταση, την ανάπτυξη και τις διαδικασίες που επηρεάζουν την εξέλιξη της σε όλους τους τομείς. Εγχειρίδιο DSM, ασθένεια και στατιστική. DTI, απεικόνιση τανυστή διάχυσης. HEG, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα; FISH, in-situ υβριδισμός φθορισμού. ICD, διεθνής ταξινόμηση ασθενειών. IPSC, επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα. MEG μαγνητοεγκεφαλογραφία; MRI, μαγνητική τομογραφία; NIRS, φασματοσκοπία κοντά στο υπέρυθρο. PET, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων; SNP,

**TABLE 1. DSM-5 Autism Diagnostic Criteria**

A. Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, as manifested by the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive, see text):

1. Deficits in social–emotional reciprocity, ranging, for example, from abnormal social approach and failure of normal back-and-forth conversation; to reduced sharing of interests, emotions, or affect; to failure to initiate or respond to social interactions.
2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction, ranging, for example, from poorly integrated verbal and nonverbal communication; to abnormalities in eye contact and body language or deficits in understanding and use of gestures; to a total lack of facial expressions and nonverbal communication.
3. Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships, ranging, for example, from difficulties adjusting behavior to suit various social contexts; to difficulties in sharing imaginative play or in making friends; to absence of interest in peers.

B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities, as manifested by at least two of the following, currently or by history (examples are illustrative, not exhaustive; see text):

1. Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (eg, simple motor stereotypies, lining up toys or flipping objects, echolalia, idiosyncratic phrases).
2. Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns or verbal nonverbal behavior (eg, extreme distress at small changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, greeting rituals, need to take same route or eat food every day).
3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus (eg, strong attachment to or preoccupation with unusual objects, excessively circumscribed, or perseverative interest).
4. Hyper- or hyporeactivity to sensory input or unusual interests in sensory aspects of the environment (eg, apparent indifference to pain/temperature, adverse response to specific sounds or textures, excessive smelling or touching of objects, visual fascination with lights or movement).

C. Symptoms must be present in the early developmental period (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities or may be masked by learned strategies in later life).

D. Symptoms cause clinically significant impairment in social, occupational, or other important areas of current functioning.

E. These disturbances are not better explained by intellectual disability (intellectual developmental disorder) or global developmental delay. Intellectual disability and autism spectrum disorder frequently co-occur; to make comorbid diagnoses of autism spectrum disorder and intellectual disability, social communication should be below that expected for general developmental level.

πολυμορφισμός μονονουκλεοτιδίου; TMS, διακρανιακή μαγνητική διέγερση. WES, ολόκληρη αλληλουχία εξωμών. WGS, αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος.

Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances

Faranak Rafiee, MD, Roya Rezvani Habibabadi, MD, David M. Yousem, MD, MBA, Mina Motaghi, MD, and Ilyssa J. Yousem, MEd, MS, BCBA, LBAMPH,

<b>TABLE 2. Severity of Autism</b>		
Severity Level	Social Communication	Restricted, Repetitive Behaviors
3— Requiring very substantial support	Severe deficits in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning, very limited initiation of social interactions, and minimal response to social overtures from others. For example, a person with few words of intelligible speech who rarely initiates interaction and, when he or she does, makes unusual approaches to meet needs only and responds to only very direct social approaches.	Inflexibility of behavior, extreme difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors markedly interfere with functioning in all spheres. Great distress/difficulty changing focus or action.
2— Requiring substantial support	Marked deficits in verbal and nonverbal social communication skills; social impairments apparent even with supports in place; limited initiation of social interactions; and reduced or abnormal responses to social overtures from others. For example, a person who speaks simple sentences, whose interaction is limited to narrow special interests, and how has markedly odd nonverbal communication.	Inflexibility of behavior, difficulty coping with change, or other restricted/repetitive behaviors appear frequently enough to be obvious to the casual observer and interfere with functioning in a variety of contexts. Distress and/or difficulty changing focus or action.
1— Requiring support	Without supports in place, deficits in social communication cause noticeable impairments. Difficulty initiating social interactions, and clear examples of atypical or unsuccessful response to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions. For example, a person who is able to speak in full sentences and engages in communication but whose to-and-fro conversation with others fails, and whose attempts to make friends are odd and typically unsuccessful.	Inflexibility of behavior causes significant interference with functioning in one or more contexts. Difficulty switching between activities. Problems of organization and planning hamper independence.

Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances  
 Faranak Rafiee, MD, Roya Rezvani Habibabadi, MD, David M. Yousem, MD, MBA, Mina  
 Motaghi, MD, and Ilyssa J. Yousem, MEd, MS, BCBA, LBAMPH,