

CONECTIVIDAD ANATÓMICA Y FUNCIONAL EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Unidad Ejecutora Principal del Resultado: *Instituto de Neurología y Neurocirugía*

Autor Principal: *Dr. Calixto Machado Curbelo*

Otros Autores o Coautores:

- Dr. Mario Estévez Instituto de Neurología y Neurocirugía
- MSc. Rafael Rodríguez Centro Internacional de Restauración Neurológica
- Dr. Jesús Pérez-Nellar Hospital Hermanos Ameijeiras
- MSc. Maylén Carballo Centro Internacional de Restauración Neurológica
- Dr. Mauricio Chinchilla Hospital Hermanos Ameijeiras
- Dra. Yanín Machado Hospital Hermanos Ameijeiras
- Dra. Yazmina Machado Hospital Manuel Piti Fajardo
- Adrián Hernández Hospital Manuel Piti Fajardo
- Liana Portela Instituto de Neurología y Neurocirugía
- José Vargas Instituto de Neurología y Neurocirugía
- Nicolás Garófalo Instituto de Neurología y Neurocirugía
- Karla Batista Centro Internacional de Restauración Neurológica
- Carlos Beltrán Instituto de Neurología y Neurocirugía

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes: El trastorno del espectro autista (TEA) es complejo trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza clínicamente por dificultades de la interacción social, alteraciones del lenguaje, variados estereotipos de comportamiento, y déficits cognitivos. Hoy en día muchos autores consideran a TEA como una “epidemia” a nivel mundial. Muchos autores defienden que el TEA es un modelo para el estudio de la conectividad cerebral, y que los trastornos de la conectividad anatómica (CA) y funcional (CF), constituyen las bases neurales de este síndrome.

Objetivo: Evaluar la CA y la CF en niños autistas mediante técnica de imágenes de resonancia magnética, así como mediante estudios de coherencia del EEG.

Resultados: En esta ocasión se presentan 2 artículos científicos y un capítulo de un libro que fueron publicados en el año 2015, pero que en realidad no son más que la continuidad de distintos protocolos de investigación del Autor y sus Coautores para el estudio de los TEA. En el primer artículo, “QEEG Spectral and Coherence Assessment of Autistic Children in Three Different Experimental”, se demuestran cambios de la CF, medidos por la coherencia y del espectro del EEG, comparados con sujetos controles, que indican un trastorno de la interacción visuo-auditiva, lateralizada al hemisferio derecho. En el segundo artículo “Anatomic and functional connectivity relationship in autistic children during three different experimental conditions”, se determina la relación entre la conectividad anatómica CA vs. CF, en el que se demuestran diferentes relaciones de las mismas, en las diferentes condiciones experimentales, que se basan en cambios de las redes neurales, tanto anatómicas como funcionales en el TEA. En el capítulo de un libro, “Neuroimages in Autism”, se hace una revisión de las diferentes técnicas de neuroimágenes que nuestro grupo viene empleando en los distintos protocolos para el estudio de los trastornos del espectro autista, así como los trastornos de la conciencia. En el mismo se muestran resultados originales que hemos encontrado en los cerebros de los niños autistas, que constituyen marcadores biológicos para el diagnóstico y para seguir la evolución de estos pacientes.

Conclusiones: Se encontraron resultados originales a nivel mundial que indican cambios en la CA y CF de las redes neurales en los cerebros de los niños autistas, que aportan nuevos conocimientos acerca de los *mecanismos anatómicos y fisiopatológicos de este síndrome*.

7 ca i b]WUM]OB`WcfHU

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un complejo trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza clínicamente por dificultades de la interacción social, alteraciones del lenguaje, variado estereotipo de comportamiento, y déficits cognitivos. Presentan además poca tolerancia a la frustración, risas o llantos sin motivo aparente, y demuestran hiperactividad o son muy pasivos, no hay juegos simbólicos, carecen de juego creativo. La mayoría de los síntomas aparecen a la edad temprana, comenzando con retrocesos en el desarrollo del niño. {Sheik hani, 201213893/id}

Hoy en día muchos autores consideran a TEA como una “epidemia” a nivel mundial. Falta mucho por conocerse en cuanto a la epidemiología del autismo, pero se sabe que aparece en cualquier parte del mundo sin preferencias geográficas, afecta a todos los grupos étnico-raciales y a todos los niveles socio-económicos. Se encuentra cuatro veces más frecuente en varones que en hembras y el tiempo de duración de la vida es normal por lo general. No obstante, la prevalencia de los TEA ha venido aumentando dramáticamente en las últimas décadas. La mayoría de los estudios llevados a cabo entre 1960 y 1980 muestran una prevalencia que van desde 2 a 5 de cada 10.000. En los estudios publicados en la década del 2000 la prevalencia que oscila entre 30 a 60 en 10000, con un aumento en los últimos años hasta 50 a 114 en 10.000 niños.

Aunque las razones de su incremento aún se debaten, pues se considera que no hay más autistas, sino que se diagnostica más; hay evidencias de una creciente incidencia

del trastorno. Las estadísticas se ven influidas por el tipo de definiciones empleadas más abiertas o más restringidas, un mayor nivel de información en las poblaciones, mayor entrenamiento del personal profesional; todo lo cual hace que casos anteriormente con probabilidad de ser pasados por alto, ahora se diagnostican. La Red para la Monitorización del Autismo y de Discapacidades del Desarrollo (The Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network) indicó una prevalencia general para los sitios correspondientes a la Red, de 14.7 por 1,000 (1 en 68) en niños de 8 años de edad. En Cuba, si bien no se ha realizado un estudio sistemático de la prevalencia a nivel nacional, se observa un incremento en el diagnóstico del TEA, lo que ha dado lugar al desarrollo de escuelas especializadas, y distintos programas para la rehabilitación del niño autista.

La palabra *autismo*, del griego *auto-*, de *autós*, 'propio, un mismo', fue utilizada por primera vez por el psiquiatra suizo Eugene Bleuler en un modelo *American Journal of Insanity*, en 1912. La clasificación médica del autismo no ocurrió hasta 1943, cuando el Dr. Leo Kanner, del Hospital Johns Hopkins, estudió un grupo de once niños e introdujo la caracterización *autismo infantil temprano*. Al mismo tiempo un científico austriaco, el Dr. Hans Asperger, utilizó coincidentemente el término *psicopatía autista* en niños que exhibían características similares. El trabajo del Dr. Asperger, sin embargo, no fue reconocido hasta 1981 (por medio de Lorna Wing), debido principalmente a que fue escrito en alemán.

El trastorno autista, a veces llamado autismo o TEA clásico, es la forma más grave de ASD, mientras que otras afecciones a lo largo del espectro incluyen una forma más leve conocida como síndrome de Asperger, una afección rara llamada síndrome de Rett, el trastorno de desintegración infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (generalmente conocido como PDD-

NOS). Aunque el TEA varía significativamente en carácter y gravedad, se observa en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, y afecta a todos los grupos setarios. Los expertos calculan que entre 1 de cada 100 niños de cada 1,000 sufrirá de TEA.

Según el Manual DSM-

V para el diagnóstico del TEA se deben cumplir los criterios A, B, C y D: {Kulage, 2014 15349/id

1

- A. Déficit persistente en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, no atribuible a un retraso general del desarrollo, manifestando simultáneamente los tres déficits siguientes:
- B. Patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidas y repetitivas que se manifiestan al menos en dos de los siguientes puntos:
- C. Los síntomas de bienestar presentes en la primera infancia (pero pueden no llegar a manifestarse plenamente hasta que las demandas sociales exceden las limitadas capacidades).
- D. La conjunción de síntomas limitados y discapacitados para el funcionamiento cotidiano.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la etiología del TEA, que van desde "la coherencia central debilitada ("weak central coherence"), "perturbaciones en el desarrollo de la "teoría del lenguaje", "hiperconectividad local" o "teoría de subconectividad local" (Local underconnectivity theory), "desconexión funcional del desarrollo", reflejando diferentes niveles de análisis y puntos de vista de distintas disciplinas, desde anatómicas, fisiológicas, o cognitivas, a los enfoques psicológicos. Teorías recientes sugieren que la integración coordinada de patrones de activi

dad transitorios en diversas regiones del cerebro es esencial para el procesamiento de la información.

Hoyendíaseconsideraqueel**TEAesunmodeloparaelestudiodelaconectividadcerebral**.Laconectividadsesubdivideenconectividadestructuraloanatómica(CA)ylaconectividad funcional(CF).AunqueexisteunaasociaciónentreACylaFC,otrosautoreshandefinidounnue votipodeconectividadfuncional,conocidocomoconectividaddefectiva.

Laconectividadestructuralsemidemediantetécnicasdeimágenesderesonanciamagnética(IRM)estructural,comolaimagendetensordedifusión(DTI).Estatécnicaanalizalaintegridaestructuraldelostractosdesustancia blancaenelcerebro.Laanisotropíafaccional(AF),detectadamedianteDTI,esunamedidadelacoherenciadeladireccionalidaddedifusión.Latractografía basadaenDTIsepuedeutilizarparapresentartractosdefibras,permitiendolaasociacióndetrayectoriasdefibrasparamapeos*in vivo*.Recientemente se ha introducido la Teoría de Grafo (“Graph Theory”) para evaluar varios parámetros de la CA.

Para evaluar la CA, la resolución espacial que logran las técnicas DTI-IRM permite la identificación de áreas funcionales pertinentes involucradas en estado de reposo y en especial tareas experimentales. Sin embargo, estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) y de tomografía por emisión de positrones (PET) no ofrecen la resolución temporal necesaria para describir completamente la conectividad funcional y efectiva dentro y entre las redes locales o de larga distancia. Sin embargo, las técnicas de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) ofrecen la resolución temporal necesaria para completar el objetivo.

UnamedidadeEEGsensibleacambiosenlaCFeslacohereñiacuadrática,osimplementedenominadacohereñiadelIEEG.Porlotanto,sepresumequelosíndicesdecoherenciadefaseEEG,quesonprincipalmentelasmedidasdecorrelacióndefase,evalúanlaco-

activación de diferentes áreas del cerebro. La coherencia del EEG también puede ser también en términos del grado de sincronía oscilatoria (bloqueo de fase) entre dos regiones del cerebro, y proporciona una medida de la conectividad funcional electrocortical. El análisis de coherencia EEG es un método técnico no invasivo que se puede aplicar para estudiar las relaciones funcionales entre los electrodos del cuero cabelludo separados espacialmente y para estimar las similitudes de los componentes de forma de onda generada por la acción de masa de las neuronas en las regiones corticales subyacentes.

Basado en toda esta información, cada vez más se considera que para encontrar una solución para la prevención y curación de esta terrible condición, se hace necesario estudiar la estructura y el funcionamiento del cerebro en los niños que sufren un TEA. O sea, ya algo que defienden los autores de este artículo científico, no puede verse el cerebro como una "caja negra", sino que se hace imprescindible aplicar todos los métodos clínicos, imagenológicos, neurofisiológicos, etc., disponibles para el estudio de la estructura y funcionamiento del cerebro en el TEA.

Con estos antecedentes, nuestro grupo ha venido desarrollando varios protocolos para evaluar la estructura y función del cerebro en una serie de niños autistas, en condiciones basales y de terminada tarea cognitiva.

En esta ocasión se presentan un grupo de artículos científicos que fueron publicados en el año 2015, pero que en realidad no son más que la continuidad de distintos protocolos de investigación del Autor y sus Coautores para el estudio de los TEA, por cerca de una década. Se presentan estudios clínicos, neuroimagenológicos, neurofisiológicos, que permiten evaluar la conectividad anatómica y funcional de los cerebros de los niños autistas.

Los Autores consideramos que estamos presentando resultados originales a nivel mundial, pues contribuyen a descubrir las bases neurales, tanto anatómicas como

funcionales, que permitirán encontrar nuevos métodos terapéuticos y de neuro-rehabilitación en el autismo.

REFERENCIAS

1. Sheikhan, A, Behnam, H, Mohammadi, MR, et al. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst.* 2012;36.
2. Naranjo-Álvarez RJ. El autismo. Generalidades, neurobiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Hosp. Psiquiátrica de la Habana* 2011;8:1-18.
3. Volkmar, FR and McPartland, JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:193-212.
4. Lyons, V and Fitzgerald, M. Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:2022-2023.
5. Machado, C, Estevez, M, Leisman, G, et al. QEEG Spectral and Coherence Assessment of Autistic Children in Three Different Experimental Conditions. *J Autism Dev Disord* 2015;45:406-24
6. Levy, F. The autism spectrum disorder 'epidemic': need for biopsychosocial formulation. *Aust NZ J Psychiatry.* 2014;48:91-92.
7. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2014;63:1-21.
8. Kulage, KM, Smaldone, AM, and Cohn, EG. How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:1918-1932.
9. Baron-Cohen, S and Belmonte, MK. Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:109-26.
10. Baron-Cohen, S, Knickmeyer, RC, and Belmonte, MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science.* 2005;310:819-23.
11. Best, CS, Moffat, VJ, Power, MJ, et al. The boundaries of the cognitive phenotype of autism: the role of mind, central coherence and ambiguous figure perception in young people with autistic traits. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:840-7.
12. Hill, E and Frith, U. Understanding autism: insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358:281-9.
13. Tye, C and Bolton, P. Neural connectivity abnormalities in autism: insights from the Tuberous Sclerosis model. *BMC Med.* 2013;11:55.
14. Peters, JM, Taquet, M, Vega, C, et al. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity. *BMC Med.* 2013;11:54.

15. Hutsler, JJ and Casanova, MF. Cortical Construction in Autism Spectrum Disorder: Columns, Connectivity and the Subplate. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015. doi: 10.1111/nan.12227.
16. Chien, HY, Lin, HY, Lai, MC, et al. Hyperconnectivity of the Right Posterior Temporo-parietal Junction Predicts Social Difficulties in Boys with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2015. doi: 10.1002/aur.1457.
17. Hahamy, A, Behrmann, M, and Malach, R. The idiosyncratic brain: distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci.* 2015; 18:302-309.
18. Palau-Baduell, M, Salvado-Salvado, B, Clofent-Torrento, M, et al. [Autism and neural connectivity]. *Rev Neurol.* 2012; 54 Suppl 1: S31-S39.
19. Palau-Baduell, M, Valls-Santassusana, A, and Salvado-Salvado, B. [Autism spectrum disorders and murhythm. A new neurophysiological view]. *Rev Neurol.* 2011; 52 Suppl 1.
20. Iturria-Medina, Y, Sotero, RC, Toussaint, PJ, et al. Epidemic spreading model to characterize misfolded protein propagation in aging and associated neurodegenerative disorders. *PLoS Comput Biol.* 2014; 10: e1003956.
21. Iturria-Medina, Y. Anatomical brain networks on the prediction of abnormal brain states. *Brain Connect.* 2013; 3: 1-21.
22. Iturria-Medina, Y, Perez, FA, Valdes, HP, et al. Automated discrimination of brain pathological state attending to complex structural brain network properties: the shiverer mutant mouse case. *PLoS One.* 2011; 6: e19071.
23. Righi, G, Tierney, AL, Tager-Flusberg, H, et al. Functional connectivity in the first year of life in infants at risk for autism spectrum disorder: an EEG study. *PLoS One.* 2014; 9: e105176.
24. Chan, JS and Naumer, MJ. Explaining autism spectrum disorders: central coherence vs. predictive coding theories. *J Neurophysiol.* 2014; 112: 2669-2671.
25. Duffy, FH and Als, H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med.* 2012; 10: 64.
26. Mathewson, KJ, Jetha, MK, Drmic, IE, et al. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 1798-1809.
27. Golomb, BA, Erickson, LC, Scott-VanZeeland, AA, et al. Assessing bioenergetic compromise in autism spectrum disorder with ³¹P magnetic resonance spectroscopy: preliminary report. *J Child Neurol.* 2014; 29: 187-193.
28. Baruth, JM, Wall, CA, Patterson, MC, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy as a probe into the pathophysiology of autism spectrum disorders (ASD): a review. *Autism Res.* 2013; 6: 119-133.
29. Aoki, Y, Abe, O, Yahata, N, et al. Absence of fage-related prefrontal NAA change in adults with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 2012; 2: e178.
30. Rodriguez-Rojas, R, Machado, C, Alvarez, L, et al. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS. *Brain Inj.* 2013; 27: 1320-1329.

31. Machado, C, Rodriguez, R, Carballo, M, et al. Results of proton MRS studies in PVS and MCS patients. *Can J Neurol Sci.* 2009;36:365-369.
32. Belmonte, MK, Gomot, M, and Baron-Cohen, S. Visual attention in autism families: 'unaffected' sibs share atypical frontal activation. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51.
33. Charman, T, Pickles, A, Simonoff, E, et al. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med.* 2011;41:619-627.
34. Li, M, Chen, H, Wang, J, et al. Handedness- and hemisphere-related differences in small-world brain networks: a diffusion tensor imaging tractography study. *Brain Connect.* 2014;4:145-156.
35. Iturria-Medina, Y, Sotero, RC, Canales-Rodriguez, EJ, et al. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage.* 2008;40:1064-1076.
36. Coben, R, Clarke, AR, Hudspeth, W, et al. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol.* 2008;119.
37. Tsiaras, V, Simos, PG, Rezaie, R, et al. Extracting biomarkers of autism from MEG resting-state functional connectivity networks. *Comput Biol Med.* 2011;4:1166-77.
38. Yamada, T, Ohta, H, Watanabe, H, et al. Functional alterations in neural substrates of geometric reasoning in adults with high-functioning autism. *PLoS One.* 2012;7.
39. Ohta, H, Yamada, T, Watanabe, H, et al. An fMRI study of reduced perceptual load-dependent modulation of task-irrelevant activity in adults with autism spectrum conditions. *Neuroimage.* 2012;61:1176-87.
40. Horwitz, B, Rumsey, JM, Grady, CL, et al. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol.* 1988;45:749-55.
41. Just, MA, Cherkassky, VL, Keller, TA, et al. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain.* 2004;127:1811-21.
42. Hughes, JR. Autism: the first firm finding = underconnectivity? *Epilepsy Behav.* 2007;11:20-4.
43. Rudie, JD and Dapretto, M. Convergent evidence of brain overconnectivity in children with autism? *Cell Rep.* 2013;5:565-66.
44. Keown, CL, Shih, P, Nair, A, et al. Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep.* 2013;5:567-72.
45. Belmonte, MK, Allen, G, Beckel-Mitchener, A, et al. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci.* 2004;24.
46. Courchesne, E, Campbell, K, and Solso, S. Brain growth across the lifespan in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res.* 2011;1380:138-45.
47. Courchesne, E and Pierce, K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23.
48. Agam, Y, Joseph, RM, Barton, JJ, et al. Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage.* 2010;52:336-47.
49. Just, MA, Keller, TA, Malave, VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1292-313.

50. Casanova, MF, El-Baz, A, Elnakib, A, et al. Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in patients with autism and comparison in individuals. *Autism*. 2011; 15:223-38.
51. Conturo, TE, Williams, DL, Smith, CD, et al. Neuronal fiber pathway abnormalities in autism: a n initial MRI diffusion tensor tracking study of hippocampal-fusiform and amygdala-fusiform pathways. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008; 14.
52. Cheng, Y, Chou, KH, Chen, IY, et al. Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 2010; 50:873-82.
53. Fan, YT, Decety, J, Yang, CY, et al. Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010; 5:981-8.
54. Chang, EF, Raygor, KP, and Berger, MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg*. 2015; 122:250-61.
55. Nage, LM, Zarnow, DM, Blaskey, L, et al. Elevated mean diffusivity in the left hemisphere superior longitudinal fasciculus in autism spectrum disorders increases with more profound language impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33:1720-25.
56. Wan CY, Marchina S, Norton A, et al. Atypical hemispheric asymmetry in the arcuate fasciculus of completely nonverbal children with autism. *Hum Brain Mapp* 2011; 32:534-43.
57. Hellendoorn, A, Wijnroks, L, van, DE, et al. Motor functioning, exploration, visuospatial cognition and language development in preschool children with autism. *Res Dev Disabil*. 2015; 39C: 32-42.
58. Kubas, B, Kulak, W, Sobaniec, W, et al. Metabolic alterations in autistic children: a 1H MR spectroscopy study. *Adv Med Sci*. 2012; 57:152-56.
59. Cauda, F, Costa, T, Palermo, S, et al. Concordance of white matter and gray matter abnormalities in autism spectrum disorders: a voxel-based meta-analysis study. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35:2073-98.
60. Li, J, Zhang, XY, Wang, B, et al. Multi-voxel proton magnetic resonance spectroscopy in heat stroke. *Clin Radiol*. 2015; 70:37-41.
61. Haar, S, Berman, S, Behrmann, M, et al. Anatomical Abnormalities in Autism? *Cereb Cortex*. 2014. pii: bhu242
62. Courchesne, E and Pierce, K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*. 2005; 15:225-30.
63. Buxhoeveden, DP, Semendeferi, K, Buckwalter, J, et al. Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32:483-91.
64. Carper, RA and Courchesne, E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:126-33.
65. Bakhtiari, R, Zurcher, NR, Rogier, O, et al. Differences in white matter reflect atypical developmental trajectory in autism: A Tract-based Spatial Statistics study. *Neuroimage Clin*. 2012; 1:48-56.
66. Hadjikhani, N, Joseph, RM, Snyder, J, et al. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb Cortex*. 2006; 16:1276-82.
67. Steiner, AM, Koegel, LK, Koegel, RL, et al. Issues and Theoretical Constructs Regarding Parent Education for Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 2011; 42:1218-27.
68. Lovaas, OI. The development of a treatment-research project for developmentally disabled and autistic children. *J Appl Behav Anal*. 1993; 26:617-30.

69. Allen,ML. Briefreport:decodingrepresentations:howchildrenwithautismunderstanddrawings. *JAutismDevDisord.*2009;39:539-43.
70. Russo,N,Foxe,JJ,Brandwein,AB,etal. Multisensoryprocessinginchildrenwithautism:high-densityelectricalmappingofauditory-somatosensoryintegration. *AutismRes.*2010;3:253-67.
71. Foss-Feig,JH,Kwakye,LD,Cascio,CJ,etal. Anextendedmultisensorytemporalbindingwindowinautismspectrumdisorders. *ExpBrainRes.*2010;203:381-89.
72. Ouimet,T,Foster,NE,Tryfon,A,etal. Auditory-musicalprocessinginautismspectrumdisorders:areviewofbehavioralandbrainimagingstudies. *AnnNYAcadSci.*2012;1252:325-31.
73. Cascio,CJ,Moana-Filho,EJ,Guest,S,etal. Perceptualandneuralresponsetoaffectivetactiletexturestimulationinadultswithautismspectrumdisorders. *AutismRes.*2012;5:231-44.