

## ***Brain Structural Changes Caused by Autism Spectrum Disorder Based on Volumetric Analysis of Magnetic Resonance Images: A Review Study***

Shiva Sanati<sup>1</sup>,  
Mahdi Saadatmand<sup>2</sup>,  
Sirous Nekooei<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Computer Engineering, Commutations and Computer Research Center, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Electrical Engineering, Medical Imaging Lab, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Radiology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

(Received October 11, 2017 ; Accepted September 25, 2018)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** Autism spectrum disorder (ASD) is a psychiatric disorder which occurs in early years of life and causes various individual and social problems. Early detection of autism would help in taking necessary precautions and preventing its adverse side effects.

**Methods & Materials:** In this paper, we reviewed the articles that have investigated brain structural changes caused by ASD based on brain volumetric analysis in magnetic resonance images. We studied 37 papers about brain volume measurement, 34 articles concerning brain structural changes in autistic patients, 9 about brain functional changes, and 15 on major causes, diagnosis, and treatment of autism.

**Results:** According to literature, autism leads to whole brain enlargement (1.58%-10%). ASD was reported to cause increase in the volume of left anterior temporal gyrus, left posterior cingulate gyrus, right calcarine sulcus, left and right lingual gyrus, left precuneus, and right thalamus. But, no considerable volume changes were detected in the white matter. Also, autistic patients were found to have lower activity in the fusiform gyrus and broca region compared to normal subjects.

**Conclusion:** Brain structural analysis using magnetic resonance imaging provides promising evidences for early detection of autism in children younger than three years of age. However, to evaluate brain structural changes in autistic patients, considering the theory of age-specific anatomic abnormalities (brain enlargement in childhood and brain volume decrease in adulthood), gender, and intelligence quotient are necessary.

**Keywords:** autism spectrum disorder, magnetic resonance imaging, brain volume measurement, early diagnosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (171):130-144 (Persian).

\* **Corresponding Author: Mahdi Saadatmand** - Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran (E-mail: saadatmand@um.ac.ir)

## مروری بر تحقیقات انجام شده در زمینه تغییرات ساختاری مغز در اثر اختلال طیف اوتیسم بر پایه تحلیل حجمی تصاویر تشدید مغناطیسی

شیوا صنعتی<sup>۱</sup>  
مهدی سعادت‌مند<sup>۲</sup>  
سیروس نکویی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری اوتیسم یک اختلال روانی است که در سال‌های اولیه زندگی رخ داده و باعث بروز مشکلات فردی و اجتماعی مختلف می‌شود. با تشخیص زودهنگام اوتیسم در سال‌های اولیه زندگی می‌توان از بسیاری از عوارض این بیماری جلوگیری نمود.

**مواد و روش‌ها:** در این تحقیق، مهم‌ترین مقاله‌ها در زمینه تغییرات ساختاری مغز در طیف اوتیسم بر اساس روش‌های حجم‌سنجی مغز در تصاویر تشدید مغناطیسی مورد بررسی قرار گرفت. به عبارت دقیق‌تر، ۳۷ مقاله درباره روش‌های حجم‌سنجی مغز، ۳۴ مقاله درباره تغییرات ساختاری و ۹ مقاله درباره تغییرات عملکردی مغز در اثر اوتیسم، و ۱۵ مقاله با موضوع عوامل موثر بر اوتیسم و روش‌های تشخیص و درمان آن مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** مطالعات بیان‌گر افزایش حجم کلی مغز کودکان اوتیسمی در محدوده ۱/۵۸ تا ۱۰ درصد بوده است. محققان افزایش حجم ماده خاکستری را در اثر اوتیسم در نواحی شکنج گیجگاهی قدامی چپ، شکنج حلقوی خلفی چپ، شیار مهمیزی راست، شکنج زبانی چپ و راست، پرکنشوس چپ و تالاموس راست گزارش نموده‌اند؛ اما تغییر حجم قابل ملاحظه‌ای در ماده سفید مشاهده نشد. همچنین، فعالیت مغزی مبتلایان به اوتیسم در شکنج دوکی و ناحیه بروکا کمتر از افراد سالم بوده است.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از ارزیابی‌های ساختاری مغز در تصاویر تشدید مغناطیسی برای تشخیص زودهنگام اوتیسم در کودکان زیر سه سال بسیار امیدبخش می‌باشد. با وجود این، برای توصیف تغییرات ساختاری مغز در بیماران اوتیسمی، توجه به فرضیه سن (مبنی بر افزایش حجم مغز در سنین کودکی و کاهش حجم آن در بزرگسالی)، جنسیت و ضریب هوشی ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** اختلال طیف اوتیسم، تصویربرداری تشدید مغناطیسی، حجم‌سنجی مغز، تشخیص زودهنگام

### مقدمه

اوتیسم یک اختلال تکامل ذهنی است که در مراحل اولیه‌ی رشد اتفاق می‌افتد (۲،۱). به طور کلی، داشته و دارای مشکلاتی چون اشکال در پیش‌بینی رفتار

**مؤلف مسئول:** مهدی سعادت‌مند - مشهد: بلوار وکیل آباد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی برق E-mail: saadatmand@um.ac.ir

۱. دانشجوی دکتری مهندسی کامپیوتر، مرکز پژوهشی مخابرات و کامپیوتر، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲. دانشیار، گروه مهندسی برق (مهندسی پزشکی-بیوالکترونیک)، آزمایشگاه تصویربرداری پزشکی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳. دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۸/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۷/۳

اوتیسم را هدف قرار دهند (۱۵-۱۲). این در حالی است که نشانه‌های رفتاری و زبانی اوتیسم معمولاً تا پیش از سه سالگی به شکل جدی قابل تشخیص نمی‌باشد. به این ترتیب، عملاً فرصت طلایی ۳ سال اول زندگی کودک برای مداخله در پیشرفت بیماری و درمان بیمار از دست می‌رود. تاکنون به منظور شناخت بهتر اوتیسم و توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی جدید، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه تغییرات عملکردی مغز بر پایه تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) انجام شده است (۲۴-۱۶). به عنوان مثال، Dickstein و همکاران (۱۶) نشان دادند که در کودکان و بزرگسالان مبتلا به اوتیسم، شبکه پیشانی-گیجگاهی-آهیانه‌ای<sup>۵</sup> مغز نسبت به افراد سالم بیشتر درگیر می‌باشد. در کار دیگری، Han و همکاران (۱۷) نشان دادند که در مبتلایان به اوتیسم، به دلیل کاهش فعالیت در شکنج دوکی<sup>۶</sup>، شناخت از طریق لغات احساسی و حالات چهره کاهش می‌یابد. همچنین، Harris و همکاران (۱۸) مشخص نمودند که فعالیت مغزی افراد سالم در ناحیه بروکا برای وظایف معنایی در مقایسه با وظایف ادراکی بیشتر است؛ در حالی که در مبتلایان به اوتیسم تفاوتی مشاهده نمی‌شود. Riva و همکاران (۱۹) نیز نشان دادند که بین کاهش فعالیت ماده خاکستری مخچه<sup>۷</sup> و کاهش ارتباطات و تعاملات کودکان مبتلا به اوتیسم ارتباطی مستقیم وجود دارد. در نهایت، Hadjikhani و همکاران (۲۰) بیان نمودند که اگرچه مبتلایان به اوتیسم توانایی ابراز همدردی را ندارند؛ اما سطح فعالیت مغزی آن‌ها در نواحی مرتبط با درد همانند افراد سالم می‌باشد. علی‌رغم یافته‌های فوق، از آنجا که انجام fMRI مبتنی بر آزمون، برای کودکان خردسال زیر سه سال میسر نمی‌باشد، لذا نمی‌توان از این شیوه برای تشخیص زودهنگام اوتیسم بهره جست. در مقابل، می‌دانیم که اوتیسم منجر به تغییرات جدی در روند تکامل مغز در

و قصد دیگران، اشکال در توضیح رفتار و هیجان‌های خود، اشکال در فهم میزان دانش دیگران، ناتوانی در درک و واکنش به سطح علاقه‌مندی شنوندگان، ناتوانی در پیش‌بینی نظرات دیگران در مورد اعمال خودشان، ناتوانی در فریب دادن یا فهم حقه‌بازی و فریب کاری دیگران، فقدان فهم تعاملات اجتماعی و مشکل در تشخیص راست از دروغ و واقعیت از افسانه (۳)، به طور خاص، در میان کودکان مبتلا به اوتیسم، تفاوت زیادی در یادگیری و کاربرد زبان مشاهده می‌شود. اگرچه تعداد کمی از کودکان اوتیسمی تأخیر معنی‌داری در کسب مهارت‌های زبانی ندارند، اما اکثر آن‌ها زبان را دیر یاد می‌گیرند و به‌طور معنی‌داری با سرعتی کم‌تر از کودکان عادی، رشد آن را تجربه می‌کنند (۸-۴). مطالعات انجام شده روی کودکان نوپا، نشان داده است که پسرفت زبان پس از آغازی طبیعی فقط منحصر به اوتیسم بوده و در سایر انواع تأخیرهای رشد مشاهده نمی‌شود (۹).

فرضیه‌های مختلفی در مورد ابتلا به اوتیسم وجود دارد. مطالعات جمعیت شناختی، هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی را در بروز اوتیسم موثر می‌دانند؛ با وجود این، اختلالات کروموزومی بیشترین علت گزارش شده برای اوتیسم می‌باشند (۱۰). به عنوان مثال، سندرم ایکس شکننده<sup>۱</sup> در حدود ۱۵-۲۰ درصد موارد به بروز اوتیسم منجر می‌شود (۱۱).

هم‌اکنون، تشخیص بالینی بر اساس معیارهای نقص مداوم در ارتباط، رفتار اجتماعی متقابل<sup>۲</sup>، علایق محدود<sup>۳</sup> و رفتارهای تکراری<sup>۴</sup> تنها روش کاربردی برای تشخیص اوتیسم می‌باشد (۱۰). همچنین، موثرترین روش‌های درمان اوتیسم عبارتند از رفتار درمانی، گفتار درمانی، کار درمانی، آموزش تربیت شنیداری و برقراری ارتباط با کودک به منظور افزایش قدرت بیان و برخی درمان‌های دارویی (که نمی‌توانند علائم اصلی

5. Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

6. Fronto-temporal-parietal

7. Fusiform gyrus

8. Cerebellum

1. Fragile X

2. Persistent deficit in reciprocal social behavior&amp;communication

3. Restricted interests

4. Repetitive behavior

است؛ به طوری که بدون آشنایی با آن، درک کامل روش مطالعه امکان پذیر نخواهد بود. لذا، جستجوی خود را در منابع فوق، با کلمات کلیدی حجم سنجی مغز<sup>۴</sup>، جزءنگاری مغز<sup>۵</sup> و بخش بندی مغز<sup>۶</sup> تکرار نمودیم. به دلیل گستردگی فراوان مطالعات در این حوزه، ۳۷ مقاله که دارای بیشترین ارتباط با مطالعه حاضر بودند، انتخاب شدند. علاوه بر مقاله های فوق، ۱۵ مقاله در خصوص عوامل موثر بر اوتیسم و روش های تشخیص و درمان آن و همچنین، ۹ مقاله درباره تغییرات عملکردی مغز در بیماری اوتیسم به طور خلاصه معرفی شده است. لازم به ذکر است که با وجود جستجوی فراوان، مقاله مشخصی درباره تشخیص زودهنگام اوتیسم یافت نشد.

## یافته ها

### حجم سنجی مغز در تصاویر تشدید مغناطیسی

معمولاً برای اندازه گیری تغییرات حجمی مغز در تصاویر تشدید مغناطیسی از روش حجم سنجی دستی (۲۵-۳۰) یا روش های خودکار از قبیل VBM<sup>۷</sup> (۳۱)، FSL<sup>۸</sup> (۳۲) و Freesurfer<sup>۹</sup> (۳۳) استفاده می شود. روش های اتوماتیک با تکرارپذیری و دقت بالا در مقایسه با روش های زمان بر حجم سنجی دستی، از کارایی بیشتری برخوردار هستند (۳۴). به طور کلی، روش های اتوماتیک اندازه گیری تغییرات حجم به دودسته مبتنی بر بخش بندی (از قبیل BPF<sup>۱۰</sup> (۳۵)، IBA<sup>۱۱</sup> (۳۶)، WBR<sup>۱۲</sup> (۳۷)، BICCR<sup>۱۳</sup> (۳۸)، 3DVIEWNIX<sup>۱۴</sup> (۳۹) و روش Alfano<sup>۱۵</sup> (۴۰) و مبتنی بر تطبیق<sup>۱۵</sup> (مانند SPM<sup>۱۶</sup> (۴۱)، BBSI<sup>۱۷</sup> (۴۲)، SIENA<sup>۱۸</sup> (۴۳) و VBM<sup>۱۹</sup> (۳۱) تقسیم می شود. روش های مبتنی بر تطبیق را نیز می توان به دو

سال های اولیه زندگی می شود. در نتیجه، تغییرات ساختاری مغز در بیماران اوتیسمی در مقایسه با کودکان نرمال قابل توجه خواهد بود. بنابراین، می توان از مطالعه تغییرات ساختاری مغز (با پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی مغزی) در سنین اولیه زندگی، به عنوان روشی قابل اتکا برای تشخیص زودهنگام اوتیسم بهره برد. در این صورت، می توان خوش بین بود که با تشخیص های زودهنگام اوتیسم و دسترسی بهتر به مداخلات فشرده اولیه، به ویژه در مورد مهارت های ارتباطی و زبان، نسبت کودکانی که در کسب زبان کاربردی شکست می خورند، کاهش یابد. بنابراین، در این مقاله، روش های پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی مغزی به منظور حجم سنجی مغز و کاربرد آن ها در مطالعه تغییرات ساختاری مغز در طیف اوتیسم مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش ها

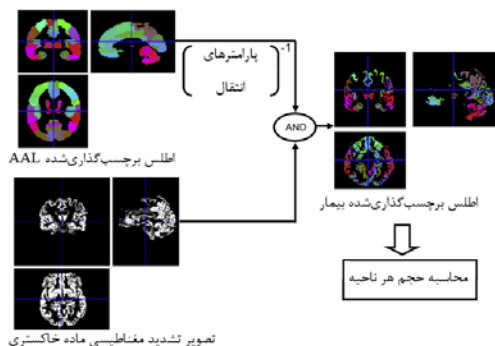
در این مطالعه، به منظور جستجوی منابع، ابتدا ۳ واژه کلیدی مناسب شامل تصویربرداری تشدید مغناطیسی<sup>۱</sup> (MRI)، تحلیل ساختاری مغز<sup>۲</sup> و تشخیص زودهنگام<sup>۳</sup> انتخاب شدند. سپس، تمامی مقالات مرتبط با واژه های کلیدی فوق در ترکیب با کلمه کلیدی اوتیسم، از پایگاه های اطلاعاتی PubMed، ScienceDirect، Springer و IEEE استخراج شدند. به منظور محدود نمودن تعداد نتایج جستجو و دستیابی به مقاله های مرتبط تر، جستجو به بخش های عنوان، کلمات کلیدی و چکیده مقاله ها محدود شد. در نهایت، با مطالعه چکیده مقاله های استخراج شده در فرآیند جستجو و تبادل نظر، تعداد ۳۴ مقاله مرتبط با مطالعه ساختاری مغز در بیماری اوتیسم انتخاب شد (۲۷ مقاله در بخش یافته ها و ۷ مقاله در بخش بحث بررسی شده اند).

با مطالعه مقاله های مرتبط با آنالیز ساختاری مغز دریافتیم که در هر مطالعه، از یک نرم افزار حجم سنجی مغز برای پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی استفاده شده

4. Brain volumetry  
5. Brain parcellation  
6. Brain segmentation  
7. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>  
8. [https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/fslinstallation#Availability\\_of\\_FSL](https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/fslinstallation#Availability_of_FSL)  
9. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>  
10. Brain parenchymal fraction (BPF)  
11. Index of brain atrophy (IBA)  
12. Whole-brain ratio (WBR)  
13. Brain to intracranial capacity ratio (BICCR)  
14. <http://www.mipg.upenn.edu/>  
15. Registration  
16. Statistical parametric mapping (SPM)  
17. Brain boundary shift integral (BBSI)  
18. Structural image evaluation using normalization of atrophy (SIENA)  
19. Template-driven segmentation

1. Magnetic resonance imaging (MRI)  
2. Brain structural analysis  
3. Early detection

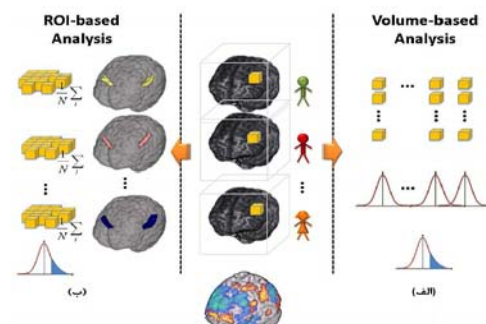
می آید. بدیهی است که کیفیت حجم‌سنجی به دقت تطبیق اولیه تصویر بیمار و اطلس بسیار وابسته است. در جعبه ابزار SPM، از روش بهینه‌سازی غیرگرادیانی Powell (۴۶) برای تطبیق سخت تصاویر استفاده شده است (۴۷) که نیازمند بدست آوردن یک حدس اولیه خوب با روش آزمون و خطا توسط کاربر می‌باشد. سعادتمند طرزجان و همکاران (۴۸) برای حل این مشکل یک روش تطبیق مبتنی بر روش گرادیان نزولی و فقی پیشنهاد دادند. به علاوه، برای بهبود تطبیق و در نظر گرفتن تغییرات کوچک و محلی نواحی مغز استفاده از تطبیق غیرسخت<sup>۷</sup> اجتناب‌ناپذیر است. برای این منظور، در نسخه‌های قبلی SPM، از مدل توابع پایه کسینوسی (۴۷، ۴۹) و در آخرین نسخه آن (SPM12)، از مدل‌های فرم‌پذیر استفاده شده است (۵۰). همچنین، سعادتمند طرزجان و سارانی نیز در مطالعه جداگانه‌ای، یک مدل فرم‌پذیر بهینه برای تطبیق غیرسخت تصاویر مغزی و اطلس‌های احتمالاتی پزشکی ارائه دادند (۵۱). در جدول شماره ۱، ۱۱ مطالعه مختلف در خصوص ارزیابی تغییرات حجمی مغز، با استفاده از نرم‌افزارهای حجم‌سنجی، با یکدیگر مقایسه شده‌اند. همه الگوریتم‌های ذکر شده در این جدول، از پردازش تصاویر ساختاری تشدید مغناطیسی سود می‌برند. همچنین، ناحیه مورد پردازش در هر یک از پژوهش‌ها و نرم‌افزار مورد استفاده‌ی آن‌ها نیز مشخص شده است.



تصویر شماره ۲: مراحل متداول در یک الگوریتم حجم‌سنجی مغز

6. Rigid registration  
7. Non-rigid registration

دسته روش‌های مبتنی بر ناحیه مورد نظر (ROI)<sup>۱</sup> و روش‌های مبتنی بر حجم تقسیم نمود (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: اندازه‌گیری تغییرات حجم در آنالیز گروهی با روش‌های مبتنی بر (الف) حجم و (ب) ROI

در روش‌های مبتنی بر ROI، ابتدا ناحیه مورد نظر به صورت دستی مشخص شده و سپس حجم آن آنالیز می‌شود. پروتکل‌های IBASPM<sup>۲</sup> (۴۴) و DARTEL<sup>۳</sup> (۴۵) تحت جعبه‌ابزار SPM5<sup>۴</sup> (در محیط برنامه‌نویسی MATLAB<sup>۵</sup>) از روش فوق برای حجم‌سنجی مغز استفاده می‌کنند. استخراج دستی ROI از تصویر موجب زمان بردن این روش‌ها شده و نتایج نیز وابسته به تجربه و دیدگاه اپراتور خواهد بود. اطلس‌های پزشکی دیجیتالی یک روش جایگزین برای حل مشکل فوق هستند. زیرا می‌توان با نگاهت مغز به اطلس (به عنوان الگوی سالم مغزی)، هر یک از نواحی ROI را به خوبی مشخص نمود (تصویر شماره ۲). در روش‌های مبتنی بر حجم، مقایسه آماری و کسل به و کسل، در کل حجم مغز صورت پذیرفته و بنابراین مشکلات روش‌های مبتنی بر ROI را ندارند. به عنوان مثال، در پروتکل VBM [۴۴]، ابتدا تصویر مغزی بیمار با یک اطلس پزشکی دیجیتال تطبیق داده می‌شود. سپس، با استفاده از یک اطلس برچسب‌گذاری شده، اجزا مختلف مغز از هم تفکیک می‌گردد تا حجم هر ناحیه به صورت جداگانه بدست

1. Region of interest (ROI)  
2. <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm>  
3. <http://www.neurometrika.org/node/34>  
4. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>  
5. <https://www.mathworks.com/products/matlab.htm>

جدول شماره ۱: مقایسه ۱۱ پژوهش مختلف در زمینه حجم سنجی مغز بر اساس ناحیه مورد بررسی و نرم افزار پردازشی

پژوهش	سال	نوع تصویر	ناحیه مورد بررسی	توضیحات	نرم افزار پردازشی
Nick-Jockschat و همکاران [۵۱]	۲۰۰۴	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	کل مغز	—	VBM
Karas و همکاران [۵۳]	۲۰۰۴	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	کل مغز	آتایز الگوهای آتروفی بافت خاکستری در بیماران آلزایمری	VBM
Giuliani و همکاران [۵۴]	۲۰۰۵	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	کل مغز	مقایسه تفاوت مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در دو روش VBM و حجم سنجی دستی	VBM
Garcia و همکاران [۴۴]	۲۰۰۶	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	ناحیه جاتی و میانی لوب قدامی	—	IBASPM
Kennedy و همکاران [۵۵]	۲۰۰۸	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	کل مغز	مقایسه تفاوت های سنی مغز با روش VBM و حجم سنجی دستی و ارزیابی دقت و توانمندی VBM	VBM
Suk و همکاران [۵۶]	۲۰۰۸	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	هیپوکامپ	—	IBASPM و Freesurfer
Tzarouchi و همکاران [۵۷]	۲۰۰۹	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	ماده خاکستری مغز نوزادان	—	IBASPM
Dewey و همکاران [۵۸]	۲۰۱۰	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	هیپوکامپ و آمیگدالا	اندازه گیری خودکار حجم هیپوکامپ و آمیگدالا	IBASPM
Mengotti و همکاران [۵۹]	۲۰۱۱	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	ماده سفید مغز	—	VBM
Colloby و همکاران [۶۰]	۲۰۱۲	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	فضای قشر تخمین بهتر تغییرات محلی نسبت مغز در لوب قدامی	به IBASPM	DARTEL
سعادتمند طرزجان و همکاران [۶۱]	۲۰۱۵	تصویر تشدید مغناطیسی T <sub>1</sub>	کل مغز	تشخیص بیماران مبتلا به آلزایمر و تکنیک آن ها از گروه سالم و MCI	SPM

### مطالعه تغییرات ساختاری مغز در طیف اوتیسم

بیماری اوتیسم با افزایش حجم مغز (در تصاویر ساختاری) در سنین کودکی و کاهش حجم مغز در سنین بزرگسالی همراه است، این پدیده را فرضیه سن<sup>۱</sup> می نامند (۶۲). افزایش حجم کل مغز در بیماری اوتیسم به دلیل افزایش ماده خاکستری رخ می دهد (۶۶-۶۳). هر چند که هنوز ناحیه مشخصی برای این بیماری به طور قطعی بیان نشده است، تصاویر تشدید مغناطیسی ساختاری مغز می تواند به حل این مشکل کمک کند. به منظور استخراج تغییرات ساختاری مغز ناشی از بیماری اوتیسم، لازم است حجم نواحی مختلف مغز در دو گروه بیمار و کنترل به صورت آماری با یکدیگر مقایسه گردد. بر این اساس، Abell و همکاران (۶۷) در حجم سنجی مغز به کمک نرم افزار VBM متوجه افزایش ماده خاکستری در ناحیه مخچه و لوب آهیانه<sup>۲</sup> شدند. در مطالعه Kaitlin (۶۸)، علاوه بر اندازه گیری

حجم کل مغز و حجم ماده خاکستری یکی از اهداف اصلی مشخص کردن ناهنجاری های ساختاری در نواحی مختلف ماده خاکستری مغز مبتلایان به اوتیسم بود. به کمک نرم افزار VBM مشخص شد که افزایش ماده خاکستری در مبتلایان به اوتیسم در ناحیه شکنج گیجگاهی قدامی چپ<sup>۳</sup> است. آن ها نشان دادند که افزایش حجم کل مغز و حجم ماده خاکستری مغز در مبتلایان به اوتیسم در مقایسه با افراد سالم، به ترتیب، ۱/۵۸ درصد و ۲/۱۷ درصد بوده است؛ در حالی که ماده سفید تغییر حجم معناداری نداشت. در کار دیگری، Redcay و Courchesne با مطالعه تصاویر تشدید مغناطیسی مغزی کودکان ۲-۴ سال، افزایش ۱۰ درصد حجم کل مغز در مبتلایان به اوتیسم را نسبت به افراد سالم گزارش نمودند (۶۹)؛ در حالی که Aylward و همکاران (۷۰) افزایش ۵ درصد حجم کل مغز در کودکان زیر ۱۲ سال مبتلا به اوتیسم در مقایسه با کودکان سالم با همان سن و جنسیت را تایید نمودند.

همچنین، در پژوهشی مستقل، سعادتمند طرزجان و صنعتی (۷۱، ۷۲) یک روش جدید اندازه گیری حجم مغز برای تشخیص زودهنگام اوتیسم معرفی نمودند. تصاویر تشدید مغناطیسی (T<sub>1</sub>-weighted) ۱۱ کودک مبتلا به اوتیسم و ۵ کودک سالم که از لحاظ سن، جنسیت و میزان ضریب هوشی دقیقاً شبیه گروه مبتلا به اوتیسم بودند، مورد بررسی و حجم سنجی قرار گرفت. سپس به کمک آزمون فرضیه با سطح اطمینان ۹۵ درصد تفاوت حجم مغز دو گروه به دست آمد. نتایج این آزمایش افزایش حجم مغز مبتلایان به اوتیسم در نواحی شکنج حلقوی خلفی چپ<sup>۴</sup>، شیار مهمیزی راست<sup>۵</sup>، شکنج زبانی چپ<sup>۶</sup>، شکنج زبانی راست<sup>۷</sup>، پرکنوس چپ<sup>۸</sup> و تالاموس راست<sup>۹</sup> نسبت به افراد سالم را نشان داد که این نتایج تایید کننده فرضیه سن و همچنین سازگار با

3. Left anterior temporal gyrus  
4. Left posterior cingulate gyrus  
5. Right calcarine sulcus  
6. Left lingual gyrus  
7. Right lingual gyrus  
8. Left precuneus  
9. Right thalamus

1. Theory of age-specific anatomic abnormalities  
2. Temporal lobe

مطالعات دیگر می‌باشد (۷۸-۷۳). همچنین، آن‌ها در مطالعه دیگری، به اندازه‌گیری حجم نواحی مختلف آناتومیکی مغز در تصاویر تشدید مغناطیسی T<sub>1</sub>-weighted مبتلایان به اوتیسم پرداختند (۷۹). روش آن‌ها شامل ۵ گام زیر است: (۱) هر تصویر تشدید مغناطیسی به سه تصویر ماده سفید، ماده خاکستری و مایع مغزی نخاعی بخش‌بندی می‌شود. (۲) تصویر ماده خاکستری از بیمار، با اطلس استاندارد ICBM152 طی دو مرحله با تبدیل سخت (۴۸) و تبدیل غیرسخت (۶۲) تطبیق داده می‌شود. (۳) نواحی مختلف مغزی در تصویر بیمار با استفاده از اطلس برچسب‌گذاری شده MNI AAL [۸۰] مشخص می‌شود. در اطلس اخیر، ۱۱۶ ناحیه مختلف مغزی به تفکیک مشخص شده‌اند. (۴) حجم هر یک از ۱۱۶ ناحیه، از مجموع و کسل‌هایی با شماره (شدت روشنایی) یکسان بدست می‌آید و سپس در اندازه و کسل<sup>۱</sup> ضرب می‌شود. (۵) حجم کل جمجمه از جمع حجم ماده سفید، خاکستری و مایع مغزی نخاعی بدست می‌آید. از حجم کل جمجمه برای نرمال نمودن حجم هر یک از ساختارهای مغزی استفاده می‌شود.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که عدم تقارن مغز در مبتلایان به اوتیسم در مقایسه با افراد سالم متفاوت است. برای مثال بطن‌های مغزی طرفی سمت چپ در مبتلایان به اوتیسم بزرگ‌تر است (۸۱) و حجم ماده خاکستری مغز در سمت چپ بیشتر است (۸۲). همچنین میزان و سرعت پردازش لمسی در نیمکره راست در مبتلایان به اوتیسم بیش‌تر از این مقدار در نیمکره چپ است. در تحلیل عدم تقارن آناتومیکی واحدهای بزرگ مغزی (شامل نیمکره‌های مغزی)، مبتلایان به اوتیسم نسبت راست به چپ بزرگ‌تری نسبت به افراد سالم دارند و افراد سالم نسبت چپ به راست بزرگ‌تری دارند (۸۳)؛ که این نیز به واژگونی عدم تقارن مغزی در مبتلایان به طیف اوتیسم اشاره دارد. کوچک‌تر بودن ساختارهای مغزی در نیمکره چپ در اختلالات طیف

اوتیسم با بررسی اندازه پلانوم گیجگاهی که در پردازش‌های شنیداری و زبانی نقش دارد، مورد تأیید قرار گرفته است (۸۴، ۸۵).

مطالعات در کودکان مبتلا به اوتیسم و خانواده‌هایشان نشان می‌دهد که طیفی از اختلالات نورولوژیک با درگیری ساقه مغزی، کورتکس نواحی پیشانی، گیجگاهی<sup>۲</sup>، آهیانه‌ای<sup>۳</sup> و سیستم لیمبیک در اوتیسم نقش دارد. حجم کلی مغز در کودکان مبتلا به اوتیسم به خاطر رشد بیش از حد ماده سفید و خاکستری در ابتدای کودکی افزایش یافته است. به دلیل افزایش ماده سفید، حجم مخچه و لوب پیشانی نیز در کودکان مبتلا به اوتیسم افزایش می‌یابد. جسم پینه‌ای<sup>۴</sup> که وظیفه‌ی مرتبط کردن سمت چپ و راست دو نیمکره مغز را بر عهده دارد، در کودکان مبتلا به اوتیسم کوچک می‌شود، به همین دلیل است که فعالیت نواحی مختلف مغزی این کودکان به سختی هماهنگ می‌شود. حجم هیپوکامپ<sup>۵</sup>، ۱۰ درصد بزرگ‌تر از افراد سالم است. دلیل این افزایش حجم، متکی بودن مبتلایان به اوتیسم به حافظه برای شناخت و تفسیر موقعیت‌ها است. عملکرد بالای حافظه در بعضی بیماران، به صورت توانمندی‌های شگفت‌آوری بروز می‌کند که ورای توانمندی‌های همسالان آن‌ها است، مثل توانایی از حفظ خواندن، محاسبه، خواندن آهنگ یا شناخت قطعات متفاوت موسیقی که خود می‌تواند ناشی از عملکرد بالای هیپوکامپوس باشد (۸۶).

Waiter و همکاران (۸۷) کاهش حجم ماده‌ی سفید را در جسم پینه‌ای و نیمکره راست بزرگسالان مبتلا به اوتیسم، در مقایسه با افراد سالم، گزارش نمودند. کاهش حجم ماده‌ی سفید در بزرگسالان مبتلا به اوتیسم می‌تواند از کاهش نسبی برخی از جنبه‌های رشد مغز که احتمالاً بعد از رشد اولیه غیرطبیعی مغز بوده، نشأت گرفته باشد؛ زیرا در دوران کودکی مغز بزرگ می‌شود. یکی از نظریه‌های روان‌شناختی غالب در

2. Temporal lobe  
3. Parietal lobe  
4. Corpus callosum  
5. Hippocampus

1. Voxel size

زمینه‌ی اوتیسم که دلالت بر نقایص عمومی در پردازش اطلاعات دارد، شامل کاهش استعداد فرد برای پردازش اطلاعات با توجه به شرایط زمینه‌ای یا پیوستگی مرکزی ضعیف می‌باشد. بر مبنای این نظریه، مغز بیماران مبتلا به اوتیسم نسبت به مغز افراد معمولی با سرعت بیشتری به حداکثر اندازه خود می‌رسد و به دنبال این رشد سریع اولیه مغز این روند در ۲-۴ سالگی به صورت ناگهانی قطع می‌شود. این رشد بیش از حد اولیه که در لوب‌های پیشانی به‌طور مشخص تری روی می‌دهد، در ایجاد ارتباطات طبیعی کورتکس تداخل می‌کند. در جدول شماره ۲، نتایج حاصل از ۸ مطالعه مختلف در خصوص تغییرات ساختاری مغز در طیف اوتیسم با یکدیگر مقایسه شده است. در این جدول، جمعیت آماری مورد مطالعه، نرم‌افزار مورد استفاده و نتایج حاصل از ارزیابی حجمی مغز نیز گزارش شده است.

جدول شماره ۲: مقایسه ۸ پژوهش مختلف در زمینه تحلیل تغییرات

پژوهش	سال	نوع تصویر	مشخصات بیماران	تغییرات ساختاری گزارش شده	نرم‌افزار پردازشی
Abell و همکاران [۶۷]	۱۹۹۹	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۱۵ فرد (۱۲ مرد و ۳ زن) افزایش ماده خاکستری در ناحیه مخچه و لوب آهانه	VBM	
Waiter و همکاران [۸]	۲۰۰۴	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۱۶ پسر با میانگین سنی ۱۵٫۴ سال	VBM	
Redcay و همکاران [۹]	۲۰۰۵	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۴ کودک با میانگین سنی ۳	VBM	
Waiter و همکاران [۸]	۲۰۰۵	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۱۵ پسر با میانگین سنی ۱۵٫۲ سال	VBM	
Hazlett و همکاران [۳]	۲۰۰۶	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۳۳ مرد بالغ با میانگین سنی ۱۹ سال	BRAINS	
Vidal و همکاران [۸۵]	۲۰۰۸	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۲۰ پسر با میانگین سنی ۱۰ سال	Ventricular Segmentation Protocol	
صنعتی و سعادت‌نم	۲۰۱۶	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۱۱ پسر با میانگین سنی ۷ سال	افزایش ماده خاکستری کل مغز، به ویژه در نواحی نواحی نواحی شکیخ حلقوی خلفی چپ، شیار مهیزی راست، شکلیخ‌های زانی چپ و راست، پرکتوس چپ و تالاموس راست	تطبیق سخت‌پاروش انصادی و همکاران [۴۸] و تطبیق غیرسخت‌پاروش سارلی و همکاران [۵۱]
Kaitlin و همکاران [۹]	۲۰۱۷	تصویر تندیاید مغناطیسی T <sub>1</sub>	۳۰ فرد (۲۴ مرد و ۶ زن) از سنین کودکی تا بزرگسالی	VBM	

## بحث

اوتیسم یک اختلال تکامل شناختی است که در سال‌های اولیه‌ی زندگی رخ می‌دهد. اگرچه تاکنون دلایل متعددی برای بروز این بیماری معرفی شده است، اما هنوز هم تشخیص بیماری در سنین زیر سه سال چالشی

بزرگ می‌باشد. در این مقاله، تعداد قابل توجهی از پژوهش‌های انجام شده در زمینه تغییرات ساختاری مغز در طیف مبتلایان به اوتیسم مورد بررسی قرار گرفت. برای تشخیص زود هنگام اوتیسم و شروع درمان در سنین پایین، درک ارتباط بین اوتیسم و ناهنجاری‌های مغزی از اهمیت بسزایی برخوردار است. در حوزه تغییرات ساختاری مغز در اثر اوتیسم، با وجود مطالعات فراوان موجود، هنوز به صورت قطعی، ناحیه مغزی مشخصی برای این بیماری مشخص نگردیده است؛ بلکه همان‌طور که در جدول شماره ۲ نشان داده شد، این بیماری در هر سن بر روی نواحی مختلف مغز اثر متفاوتی دارد. همچنین، این ناهنجاری‌ها از فردی به فرد دیگر نیز متفاوت بوده است؛ به طوری که ممکن است دو فرد هم‌سن و مبتلا به اوتیسم دارای نواحی ناهنجاری مغزی بسیار متفاوتی باشند. Anagnostou و Taylor (۸۹) با مقایسه مطالعات مختلف در این حوزه، به این نتیجه رسیدند که ناهنجاری‌های ساختاری مغز ناشی از اوتیسم، دارای تنوع زیادی بوده و اختلالات حجم در هر دو ماده سفید و خاکستری وجود دارد. همچنین، آن‌ها نشان دادند که روش‌های پردازشی جدید در تصویربرداری تشدید مغناطیسی مانند اندازه‌گیری ضخامت قشر<sup>۱</sup> و مورفومتری سطح<sup>۲</sup> قادر به استخراج دقیق الگوی ناهنجاری‌ها با توجه به سن بیمار می‌باشد. با وجود این، شواهد زیادی از ارتباط اوتیسم با ناهنجاری در مخچه و لوب قدامی<sup>۳</sup> در دست می‌باشد. به عنوان مثال، در جدول شماره ۲، افزایش ماده خاکستری در نیمکره چپ مغز مخصوصاً لوب‌های قدامی و گیجگاهی (۸۲)، کاهش حجم محلی مغز در سمت چپ لوب‌های قدامی و پس‌سری<sup>۴</sup> (۸۵) کاهش ماده خاکستری در سمت راست تالاموس (۵۶) و افزایش حجم مغز در نواحی مربوط به زبان (۸۲) بر اثر ابتلا به اوتیسم گزارش شده است. به طور

1. Cortical-thickness measurement  
2. Surface morphometry  
3. Frontal lobe  
4. Occipital



در ناحیه شکنج حلقوی برای کودکان مبتلا به اوتیسم گزارش شده است؛ در حالی که نتایج گزارش شده در (۷۳) و (۹۵)، بیان گر کاهش حجم در همان ناحیه از مغز بزرگسالان مبتلا به اوتیسم می‌باشد. به عبارت دیگر، توجه به فرضیه سن (۶۲) (مبنی بر افزایش حجم مغز در سنین کودکی و کاهش حجم آن در سنین بزرگسالی) در توصیف تغییرات ساختاری مغز در بیماران اوتیسم ضروری است. علاوه بر محدوده سنی، جنسیت و ضریب هوشی نیز دو فاکتور دیگر تاثیرگذار بر نتایج حاصل از ارزیابی‌های ساختاری مغز مبتلایان به اوتیسم می‌باشد. به نظر می‌رسد که تشخیص زود هنگام اوتیسم بدون توجه به فاکتورهای اخیر منجر به نتایج قابل قبول نخواهد شد.

### سپاسگزاری

این پژوهش بر اساس قرارداد شماره ۹۵ پ ۹۷ توسط ستاد توسعه علوم و فناوریهای شناختی ایران مورد حمایت قرار گرفته است.

همچنین، نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از جناب آقای پروفسور فابریس والسوا (آزمایشگاه Inserm U1105، دانشگاه پیکاردی فرانسه)، که با نظرات سازنده‌شان زمینه‌ساز ارتقای چشم‌گیر این پژوهش بودند، اعلام می‌دارد.

خلاصه می‌توان گفت که براساس مطالعات بررسی شده در این مقاله، در کودکان مبتلا به اوتیسم، افزایش ماده خاکستری به ویژه در نواحی شکنج گیجگاهی قدامی چپ، شکنج حلقوی خلفی چپ، شیار مهمیزی راست، شکنج زبانی چپ، شکنج زبانی راست، پرکنوس چپ و تالاموس راست قابل مشاهده می‌باشد. با وجود یافته‌های فوق، هنوز هم برخی نتایج گزارش شده در مقاله‌های مختلف درباره تغییرات ساختاری مغز در طیف اوتیسم، به دلیل تفاوت در جمعیت مورد مطالعه (از نظر سن، جنس، میزان هوش، سطح اختلال و درمان‌های صورت گرفته بر روی بیمار) با یکدیگر سازگار نیستند. به عنوان مثال، در مطالعه‌های Waiter و همکاران (۸۸) و Tsatsanis و همکاران (۹۰) کاهش حجم ناحیه سمت راست تالاموس در افراد بالغ مبتلا به اوتیسم گزارش شده است؛ در حالی که در مطالعه Chugani و همکاران (۹۱) از هفت پسر مبتلا به اوتیسم، در پنج پسر حجم تالاموس کاهش یافته و در دو پسر دیگر حجم تالاموس افزایش یافته بود. در (۹۲) افزایش معنی‌دار حجم تالاموس مشخص شده است و نتایج این مطالعه به رابطه تالاموس و مشکل زبان در بیماران مبتلا به اوتیسم اشاره دارد. همچنین، در (۷۶) و (۹۳) نیز شکل و حجم شیار مهمیزی راست در بیماران مبتلا به اوتیسم، در سنین مختلف متفاوت بوده است. در (۷۱) و (۹۴) افزایش حجم

### References

1. Filipek P, Accardo PA, Baranek PJ, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 1999; 29(6): 439-484.
2. Haq I, Couteur A Le. Autism spectrum disorder. *Medicine* 2004; 32(8): 61-63.
3. Kanai C, Iwanami A, Ota H, Yamasue H, Matsushima E, Yokoi H, et al. Clinical characteristics of adults with Asperger's Syndrome assessed with self-report questionnaires. *Res Autism Spectr Disord* 2011; 5(4): 185-190.
4. Shooshtari AA, Sadeghiyeh T, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Akhondzadeh S. Symptoms of children with autism spectrum disorder, a clinical sample. *IJPS* 2009; 4(4): 165-169 (Persian).
5. Bailey A, Couteur A Le, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1): 63-77.

6. Lord C. Autism and the comprehension of language In: Schopler E, Mesibov GB (eds) Communication problems in autism. Boston: Springer; 1985.
7. Klin A. Young autistic children's listening preferences in regard to speech: a possible characterization of the symptom of social withdrawal. *J Autism Dev Disord* 1991; 21(1): 29-42.
8. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 936-955.
9. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34(1): 27-29.
10. Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Autism spectrum disorders: etiology and pharmacotherapy. *Curr Drug Deliv* 2007; 7(2): 97-103.
11. Mendelsohn NJ, Schaefer GB. Genetic evaluation of autism. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15(1): 27-31.
12. Akhondzadeh S, Fallah J, Mohammadi MR, Imani R, Mohammadi M, Salehi B, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(1): 32-36.
13. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008; 39(3): 237-245.
14. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(7): 1269-1272.
15. Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi M, TehraniDoost M, Amini H, Gudarzi S, et al. Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a doubleblind placebo controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(2): 145-150.
16. Dickstein DP, Pescosolido MF, Reidy BL, Galvan T, Kim KL, Seymour KE, et al. Developmental meta-analysis of the functional neural correlates of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(3): 279-289.
17. Han DH, Yoo HJ, Kim BN, McMahon W, Renshaw PF. Brain activity of adolescents with high functioning autism in response to emotional words and facial emoticons. *PLoS One* 2014; 9(3): e91214.
18. Harris GJ, Chabris CF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, et al. Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain Cogn* 2006; 61(1): 54-68.
19. Riva D, Annunziata S, Contarino V, Erbetta A, Aquino D, Bulgheroni S. Gray matter reduction in the vermis and CRUS-II is associated with social and interaction deficits in low-functioning children with autistic spectrum disorders: a VBM-DARTEL Study. *Cerebellum* 2013; 12(5): 676-685.
20. Hadjikhani N, Zürcher NR, Rogier O, Hippolyte L, Lemonnier E, Ruest T, et al. Emotional contagion for pain is intact in autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e343.
21. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, et al. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism

- spectrum disorder view faces. *Neuroimage* 2004; 22(3): 1141-1150.
22. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(5): 441-449.
  23. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2006; 17(4): 951-961.
  24. Koshino H, Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex* 2007; 18(2): 289-300.
  25. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, Lewis DV, et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage* 2009; 45(3): 855-866.
  26. Sánchez-Benavides G, Gómez-Ansón B, Sainz A, Vives Y, Delfino M, Peña-Casanova J. Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease subjects. *Psychiatry Res* 2010; 181(3): 219-225.
  27. Uchida RR, Del-Ben CM, Araújo D, Busatto-Filho G, Duran FL, Crippa JA, et al. Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. *An Acad Bras Cienc* 2008; 80(1): 149-156.
  28. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008; 50(7): 569-581.
  29. Mevel K, Desgranges B, Baron JC, Landeau B, Sayette Vde La, Viader F, et al. Which SPM method should be used to extract hippocampal measures in early Alzheimer's disease? *J Neuroimaging* 2011; 21(4): 310-316.
  30. Hammers A, Heckemann R, Koepp MJ, Duncan JS, Hajnal JV, Rueckert D, et al. Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: a proof-of-principle study. *Neuroimage* 2007; 36(1): 38-47.
  31. García-Vázquez V, Reig S, Janssen J, Pascau J, Rodríguez-Ruano A, Udías Á, et al. Use of IBASPM atlas-based automatic segmentation toolbox in pathological brains: effect of template selection. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*. 2008
  32. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. *FSL*. *Neuroimage* 2012; 62(2): 782-790.
  33. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, Fernandez-Espejo D, Roig T, Tormos JM, et al. Long-term declarative memory deficits in diffuse TBI: correlations with cortical thickness, white matter integrity and hippocampal volume. 2013; 49(3): 646-657.
  34. Doring TM, Kubo TT, Cruz LCH, Juruena MF, Fainberg J, Domingues RC, et al. Evaluation of hippocampal volume based on MR imaging in patients with bipolar affective disorder applying manual and automatic segmentation techniques. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33(3): 565-572.
  35. Rudick R, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999; 53(8): 1698-1698.

36. Pelletier D, Nelson S, Oh J, Antel J, Kita M, Zamvil S, et al. MRI lesion volume heterogeneity in primary progressive MS in relation with axonal damage and brain atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7): 950-952.
37. Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurement of Whole-Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(3): 11S-19S.
38. Collins DL, Montagnat J, Zijdenbos AP, Evans AC, Arnold DL. Automated estimation of brain volume in multiple sclerosis with BICCR. *IPMI*. 2001; 141-147.
39. Udupa JK, Odhner D, Hung HM, Goncalves RJ, Samarasekera S. 3DVIEWNIX: A Machine-Independent Software System for the Visualization and Analysis of Multidimensional Biomedical Images. 14<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1992.Oct 29 –Nov 1 ; Paris, France 1992
40. Alfano B, Brunetti A, Larobina M, Quarantelli M, Tedeschi E, Ciarmiello A, et al. Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(6): 799-807.
41. Friston K, Holmes A, Worsley K, Poline J, Frith C, Frackowiak R. Statistical parametric maps in functional neuroimaging. *Neuroimage* 1995; 6: 218-229.
42. Fox NC, Freeborough PA. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(6): 1069-1075.
43. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125(8): 1676-1695.
44. Lopez-Garcia P, Aizenstein HJ, Snitz BE, Walter RP, Carter CS. Automated ROI-based brain parcellation analysis of frontal and temporal brain volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006; 147(2-3): 153-161.
45. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007; 38(1): 95-113.
46. Powell MJD. An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives. *Computer Journal* 1964; 7(2): 155–162.
47. Ashburner J. SPM: A history. *NeuroImage* 2012; 62(2): 791-800.
48. Etemadi S, Saadatmand-Tarzjan M, Shamirzaei M, Khosravi J. An efficient 3D gradient-based algorithm for medical image registration using correlation-coefficient maximization. 4<sup>th</sup> International eConference on Computer and Knowledge Engineering. 2014 Oct 29-30; Mashhad,Iran ;2014
49. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage* 2005; 26(3): 839-851.
50. Ashburner J, Friston KJ. Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss–Newton optimization. *NeuroImage* 2011; 55(3): 954-967.
51. Sarani V, Saadatmand-Tarzjan M, Sanati S, Sheikholeslami Z. A new method for medical image registration based on deformable models: Application for thorax CT images. *Journal of Iranian Association of Electrical and Electronics Engineers* 2018; 15(2):69-80 (Persian).
52. NicklJockschat T, Habel U, Maria Michel T, Manning J, Laird AR, Fox PT, et al. Brain structure anomalies in autism spectrum

- disorder—a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(6): 1470-1489.
53. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23(2): 708-716.
  54. Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter difference in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005; 74(2-3): 135-147.
  55. Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF, et al. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiol Aging*. 2009; 30(10): 1657-1676.
  56. Suk W, Kim S, Lee KU, Nam EC, Kim KW. Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology* 2008; 50(7): 569-581.
  57. Tzarouchi L, Astrakas L, Xydis V, Zikou A, Kosta P, Drougia A, et al. Age-related grey matter changes in preterm infants: an MRI study. *Neuroimage* 2009; 47(4): 1148-1153.
  58. Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, McCaffrey D, Harezlak J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *Neuroimage* 2010; 51(4): 1334-1344.
  59. Mengotti P, Agostini SD, Terlevc R, Colle CDe, Biasizzo E, Londero D, et al. Altered white matter integrity and development in children with autism: a combined voxel-based morphometry and diffusion imaging study. *Brain Res Bull* 2011; 84(2): 189-195.
  60. Colloby SJ, Fjirbank MJ, Vasudev A, Parry SW, Thomas AJ, O'Brien JT. Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. *J Affect Disord* 2011; 133(1-2): 158-164.
  61. Etemadi S, Saadatmand-Tarzan M, Moghimi A. Early detection of Alzheimers disease by segmentation of structural brain images. MSc Thesis, Mashhad, Ferdowsi University of Mashhad. 2015. (Persian).
  62. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res* 2011 ; 1380: 138-145.
  63. Campbell M, Rosenbloom S, Perry R, George AE, Kricheff I, Anderson L, Small AM, Jennings SJ. Computerized axial tomography in young autistic children. *Am J Psychiatry* 1982; 139(4): 510-512.
  64. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(12): 1366-1376.
  65. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290(3): 337-344.
  66. Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Nar KL, Thompson PM, Toga AW, et al. Total brain volume and corpus callosum size in medication-naïve adolescents and young

- adults with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66(4): 316-319.
67. Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 1999; 10(8): 1647-1651.
  68. Kaitlin R, Cascio J, Woodward D. Brain structure in autism: a voxel-based morphometry analysis of the Autism Brain Imaging Database Exchange (ABIDE). *Brain Imaging Behav* 2017; 11(2): 541-551.
  69. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* 2005; 58(1): 1-9.
  70. 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.
  71. Sanati S, Saadatmand-Tarzjan M, Nekooei S. Measurement of brain volume using MRI: application to Autism subject. MSc Thesis, Ferdowsi University of Mashhad; 2016. (Persian).
  72. Saadatmand-Tarzjan M, sanati S, Nekooei S. Investigating Gray-Matter Volume Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. 5<sup>th</sup> Basic and Clinical Neuroscience Congress. 2016 Des 7-9; Tehran, Iran 2016 (Persian).
  73. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2014; 57(12): 1994-2001.
  74. Verhoeven JS, Cock PDe, Lagae L, Sunaert S. Neuroimaging of autism. *Neuroradiology* 2010; 52(1): 3-14.
  75. Gomot M, Bernard FA, Davis MH, Belmonte MK, Ashwin C, Bullmore ET, et al. Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage* 2006; 29(2): 475-484.
  76. Auzias G, Viellard M, Takerkart S, Villeneuve N, Poinso F, Da Fonséca D, et al. Atypical sulcal anatomy in young children with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 593-603.
  77. Zocante L, Viviani A, Cerini R, Rambaldelli G, Bellani M, Dusi N, et al. Increased left parietal volumes relate to delayed language development in autism: a structural mri study. *Funct Neurol* 2010; 25(4): 217-221
  78. Di Martino A, Yan CG, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry* 2014; 19(6): 659-667.
  79. Sanati S, Saadatmand-Tarzjan M, Nekooei S. A new method of registration for brain volumetric in MRI Autistic children. 3<sup>rd</sup> International Conference on Applied Research in Computer & IT. 2016; Feb 4; Tehran, Iran 2016. (Persian).
  80. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002; 15(1): 273-289.
  81. Hauser SL, DeLong GR, Rosman NP. Pneumographic findings in the infantile autism syndrome. *Brain* 1975; 98(4): 667-688.
  82. Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. Cortical gray and white brain tissue

- volume in adolescents and adults with autism. *Biol Psychiatry* 2006; 59(1): 1-6.
83. Herbert MR, Ziegler D, Deutsch C, O'Brien L, Kennedy D, Filipek P, et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain* 2005; 128(1): 213-226.
84. Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328(3): 237-240.
85. Vidal CN, Nicolson R, Boire JY, Barra V, DeVito TJ, Hayashi KM, et al. Three-dimensional mapping of the lateral ventricles in autism. *Psychiatry Research. Psychiatry Res* 2008;163(2): 106-115.
86. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. 10<sup>th</sup> ed. Behavioral sciences/clinical psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
87. Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. *Neuroimage* 2005; 24(2): 455-461.
88. Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage* 2004; 22(2): 619-625.
89. Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here. *Mol Autism* 2011; 2(1): 4.
90. Tsatsanis KD, Rourke BP, Klin A, Volkmar FR, Cicchetti D, Schultz RT. Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2003; 53(2): 121-129.
91. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997; 42(4): 666-669.
92. Say GN, Şahin B, Aslan K, Akbaş S, Ceyhan M. Increased laterality of the thalamus in children and adolescents with asperger's disorder: an MRI and proton spectroscopy study. *Psychiatry Investig* 2014; 11(3): 237-242.
93. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain* 2008; 131(8): 2028-2041.
94. Korkmaz B, Benbir G, Demirebilek V. Migration abnormality in the left cingulate gyrus presenting with autistic disorder. *J Child Neurol*. 2006; 21(7): 600-604.
95. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*. 2004; 128(2): 268-276.