



Perspektywy zrozumienia autyzmu

Włodzisław Duch

Laboratorium Neurokognitywne,
Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii UMK
Katedra Informatyki Stosowanej UMK

Google: W. Duch

II Konf. Autyzm w perspektywie naukowej ... 05/2017

Plan:

- W jaki sposób próbujemy zrozumieć takie choroby jak autyzm z naukowego punktu widzenia?
 - Historia i teorie.
 - Fenomika: nowe spojrzenie na choroby.
 - Genetyka i komórki.
 - Konektomika i nadzieje.
 - Modele komputerowe.
 - Konkluzje.





REGIONAL PROGRAMME
NATIONAL COHESION STRATEGY



KUJAWSKO-POMORSKIE
VOIVODESHIP

EUROPEAN UNION
EUROPEAN REGIONAL
DEVELOPMENT FUND



My region in Europe



Laboratorium Neurokognitywne Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii UMK

Misja: lepsze zrozumienie procesów rozwojowych, biologicznych podstaw zachowania i specyficznych umiejętności, związków pomiędzy działaniem mózgow i umysłów, wdrażanie innowacji społecznych wspomagających rozwijanie pełnego potencjału człowieka w ciągu całego życia.

Kilka słów o historii ASD



1943- Leo Kanner:

“ekstremalna samotność od początku życia, obsesyjne pragnienie unikania zmiany.” “Musimy założyć, że te dzieci przyszły na świat z wrodzoną niezdolnością by utworzyć normalne uczuciowe kontakty z innymi ludźmi”.

Pierwsze teorie: psychologia głębi – zimne matki, rodzice ...

Autyzm jako zespół behawioralny ...

Autyzm jako zespół zaburzeń rozwojowych ...

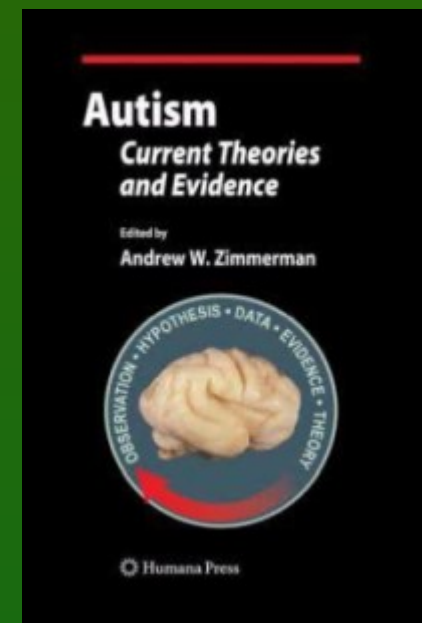
Wspólne cechy: zaburzenia relacji społecznych, teorii umysłu, ograniczone stereotypowe powtarzające się zachowania.

ASD: heterogeniczne zaburzenia, różnorakie przyczyny, w tym deregulacja metabolizmu i systemu immunologicznego, zmiany genetyczne.

Czy na pewno nie wiemy jakie są przyczyny ASD?

U podstaw leżą błędy w budowie i współdziałaniu komórek.

A.W. Zimmerman, Autism—Current Theories and Evidence (2008)



Symptomy ASD

Bardzo zróżnicowane.

ASD nie jest jedną chorobą, ale szeroką kategorią, jak demencja lub rak, obejmujące wiele chorób.

Jak rozróżnić podtypy ASD?

Publikacje naukowe doszukują się korelacji z wszystkim, co można zmierzyć:

innymi zaburzeniami, mutacjami genów, bakteriami w jelitach, głębokością bruzdy ARSF w obszarze Brocka ...



Epidemia?

Alarmujący wzrost przypadków ASD?

Tu wzrost o 0.99%,
ale spadek w innych kategoriach zaburzeń rozwojowych o

$0.17 + 1.27 = 1.44\%$

Sumarycznie bez zmian.

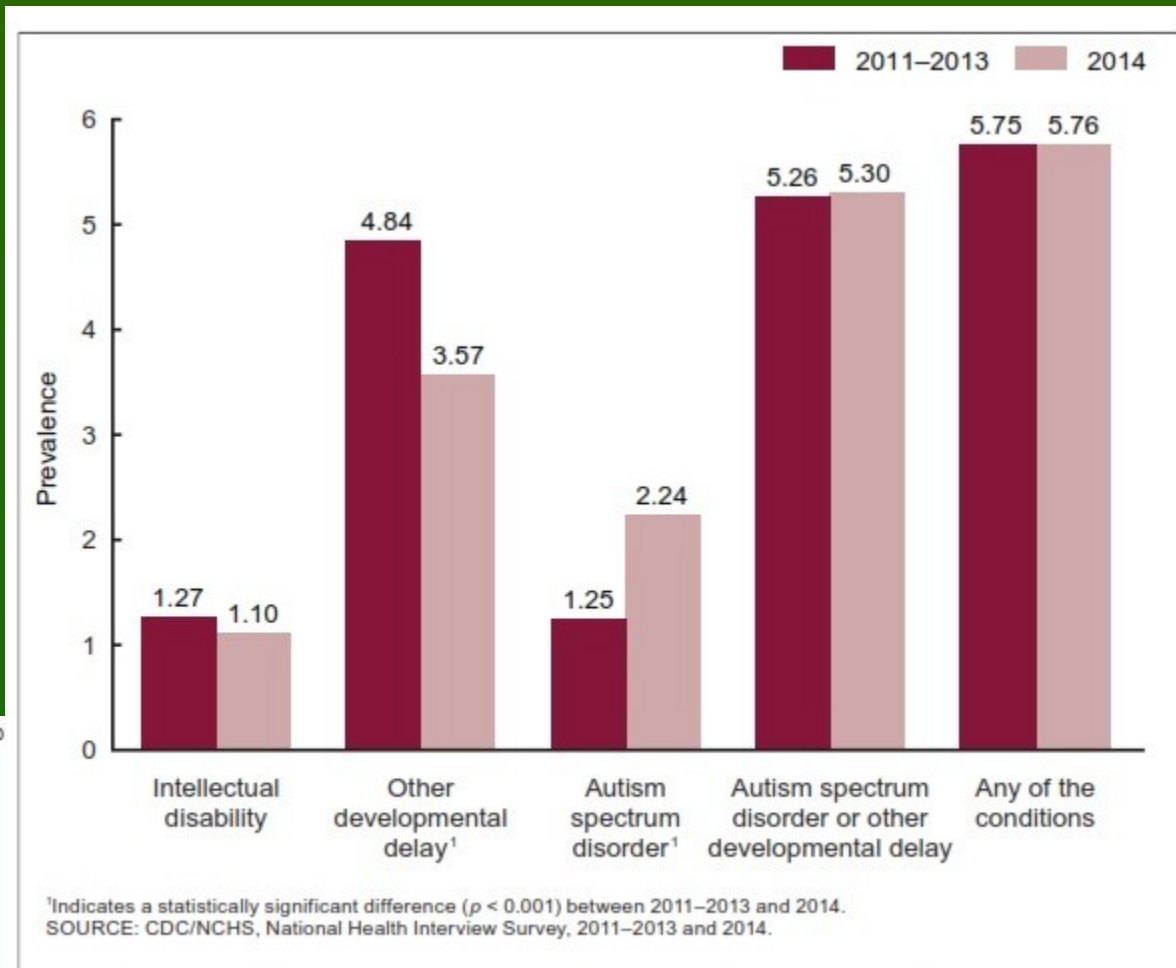
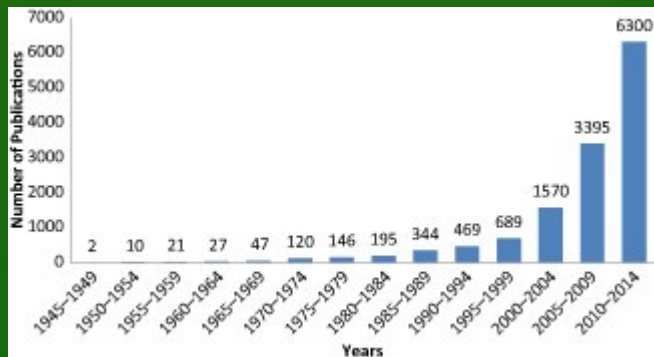
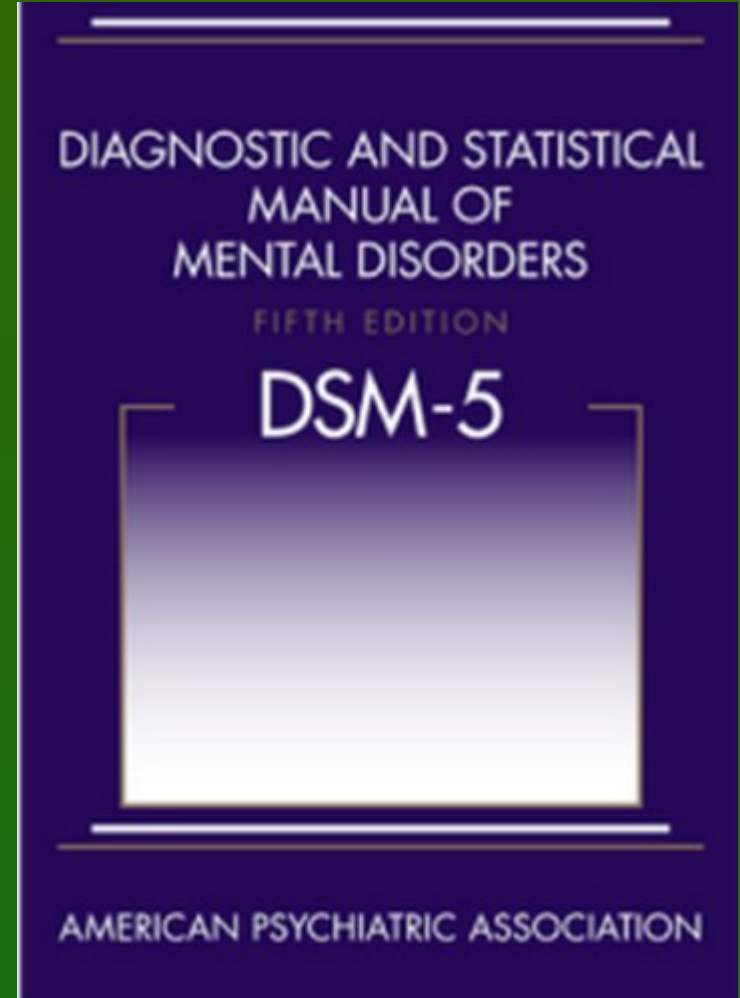
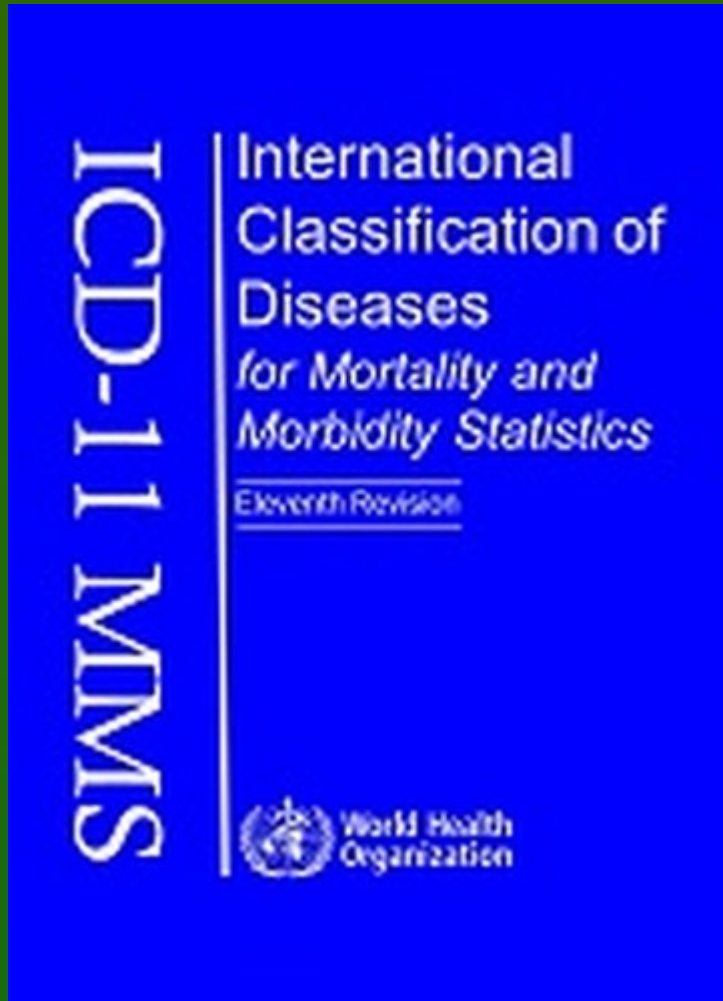


Figure 2. Estimated lifetime prevalence of children aged 3-17 years with parent-reported developmental disability, by survey year: United States, 2011-2013 and 2014

Klasyfikacje i diagnozy



Klasyfikacje oparte na objawach.

Teorie, teorie ...

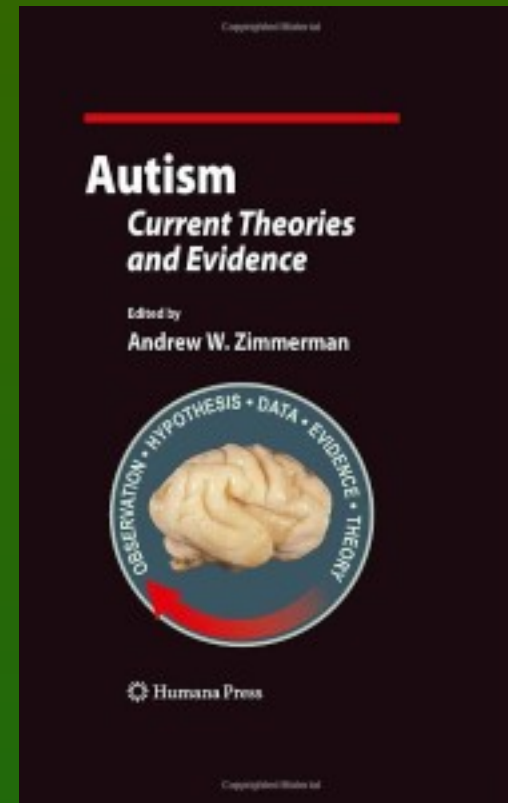
- A.W. Zimmerman (Ed.), Autism. Current theories and evidence (2008)

6 sekcji, a w nich 20 rozdziałów:

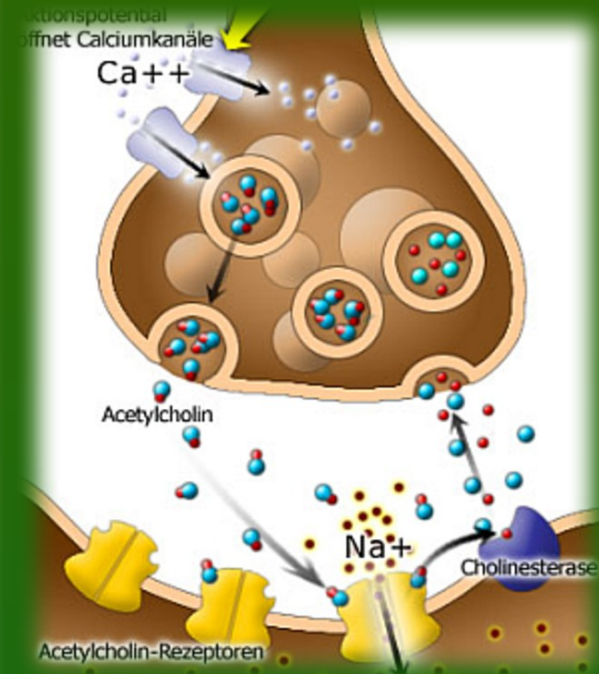
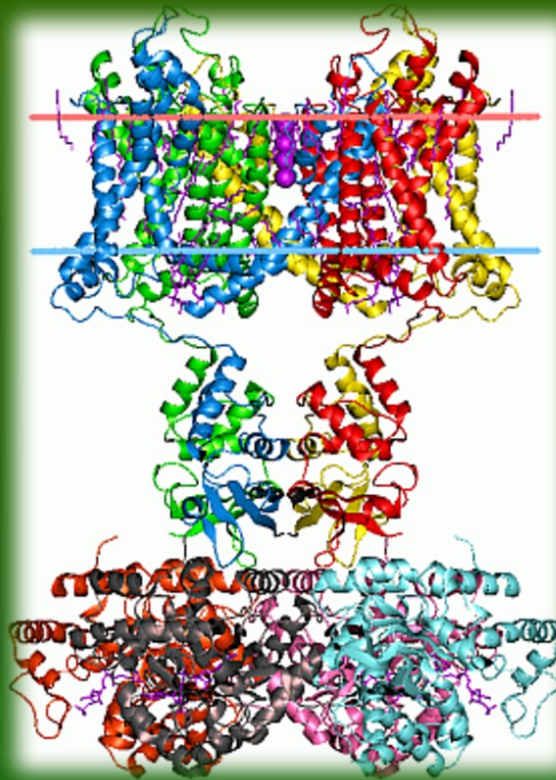
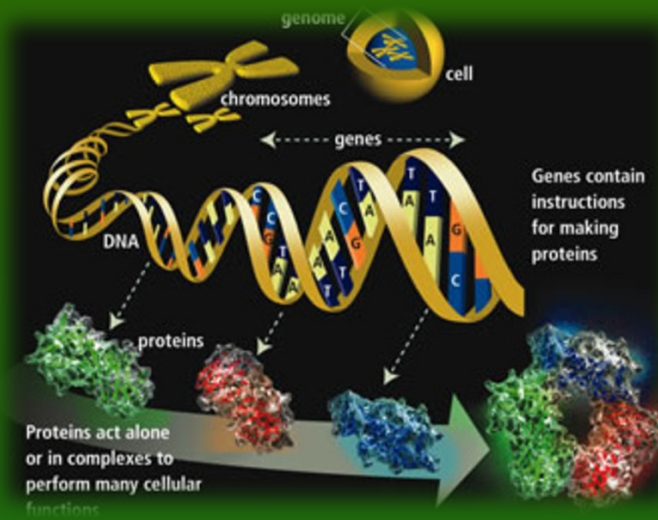
- Genetyka molekularna i kliniczna (4);
- Neurotransmitery i ścieżki sygnałowe (3);
- Endokrynologia i metabolizm (4);
- Immunologia, stany neurozapalne, okres prenatalny (4);
- Neuroanatomia, sieci neuronowe, obrazowanie funkcjonalne (3);
- Modele wpływu środowiska (2).

Na którym poziomie zobaczymy rzeczywiste przyczyny, świadczące o mechanizmach i procesach odpowiedzialnych za ASD, a nie tylko korelacje pomiędzy skutkami tych procesów i obserwowanymi objawami?

Korelacje \neq przyczyny!

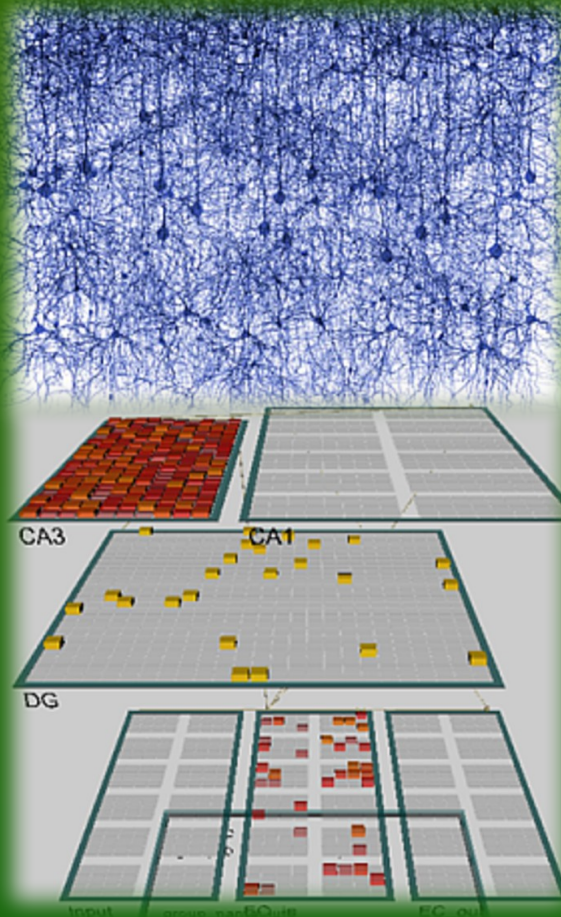
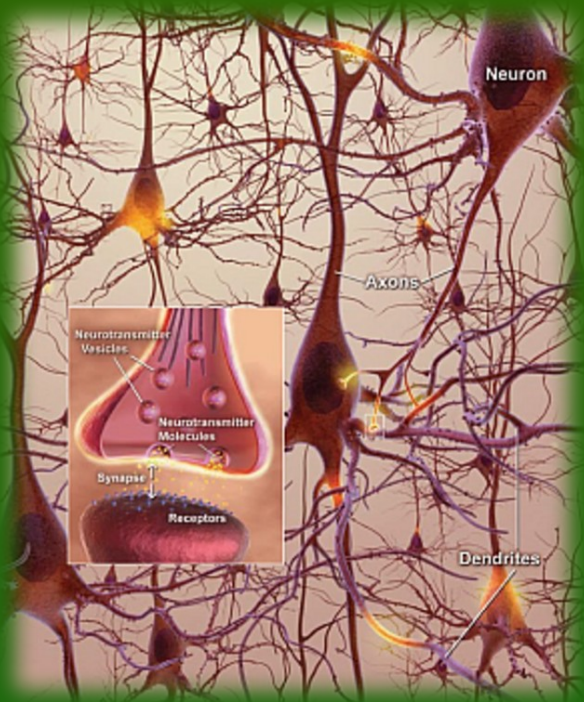


Od genów do neuronów



Geny => Białka => struktury komórek => receptory, synapsy, kanały jonowe
=> własności neuronów, ich połączeń, neurodynamika
=> fenotypy kognitywne, zaburzenia zachowania, zespoły psychiatryczne.

Od neuronów do zaburzeń zachowania



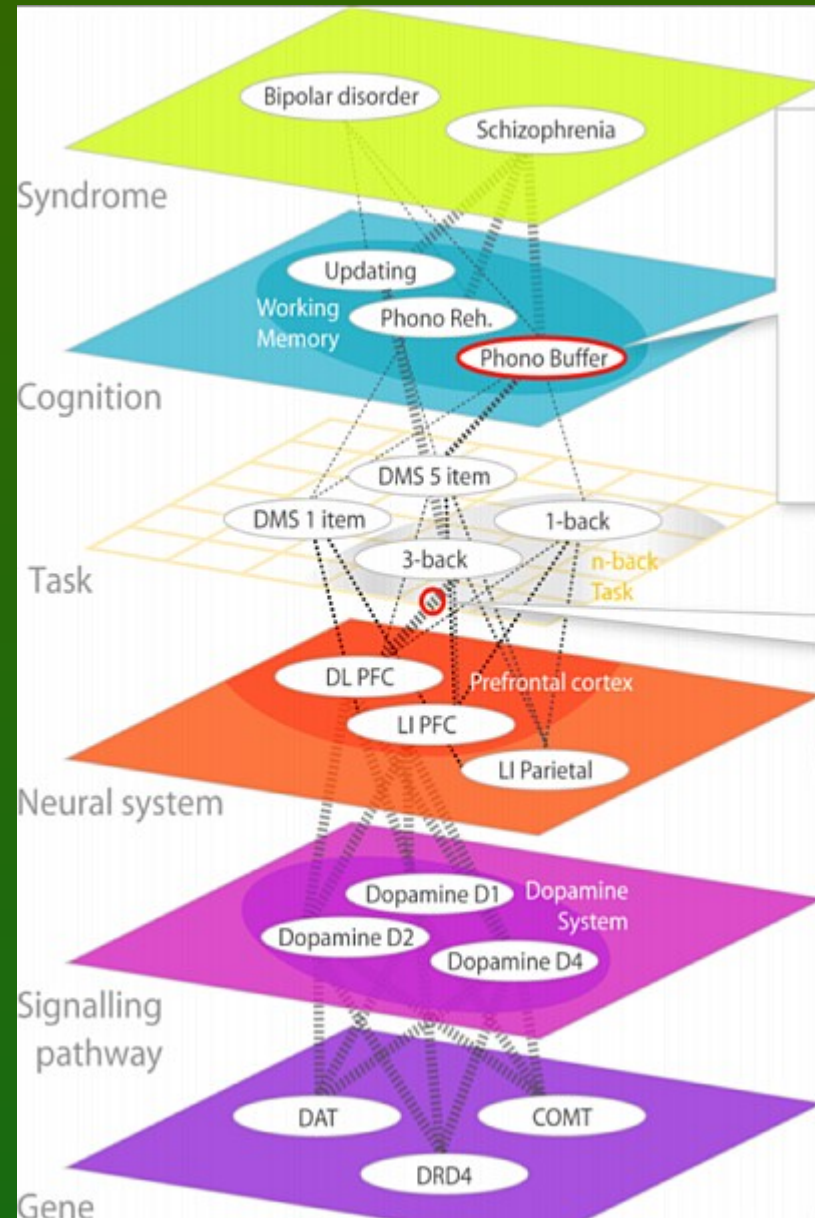
Geny => Białka => struktury komórek => receptory, synapsy, kanały jonowe
=> własności neuronów, ich połączeń, neurodynamika
=> fenotypy kognitywne, zaburzenia zachowania, zespoły psychiatryczne.

Fenomika neuropsychiatryczna

2008: The Consortium for
Neuropsychiatric Phenomics (CNP)
<http://www.phenomics.ucla.edu>

Od genów do sieci neuronów do
mechanizmów poznawczych i do ich
zaburzeń.

Neurodynamika jest na poziomie
środkowym, można ją badać metodami
neuroobrazowania i elektrofizjologii jak
i za pomocą symulacji sieci neuronowych.



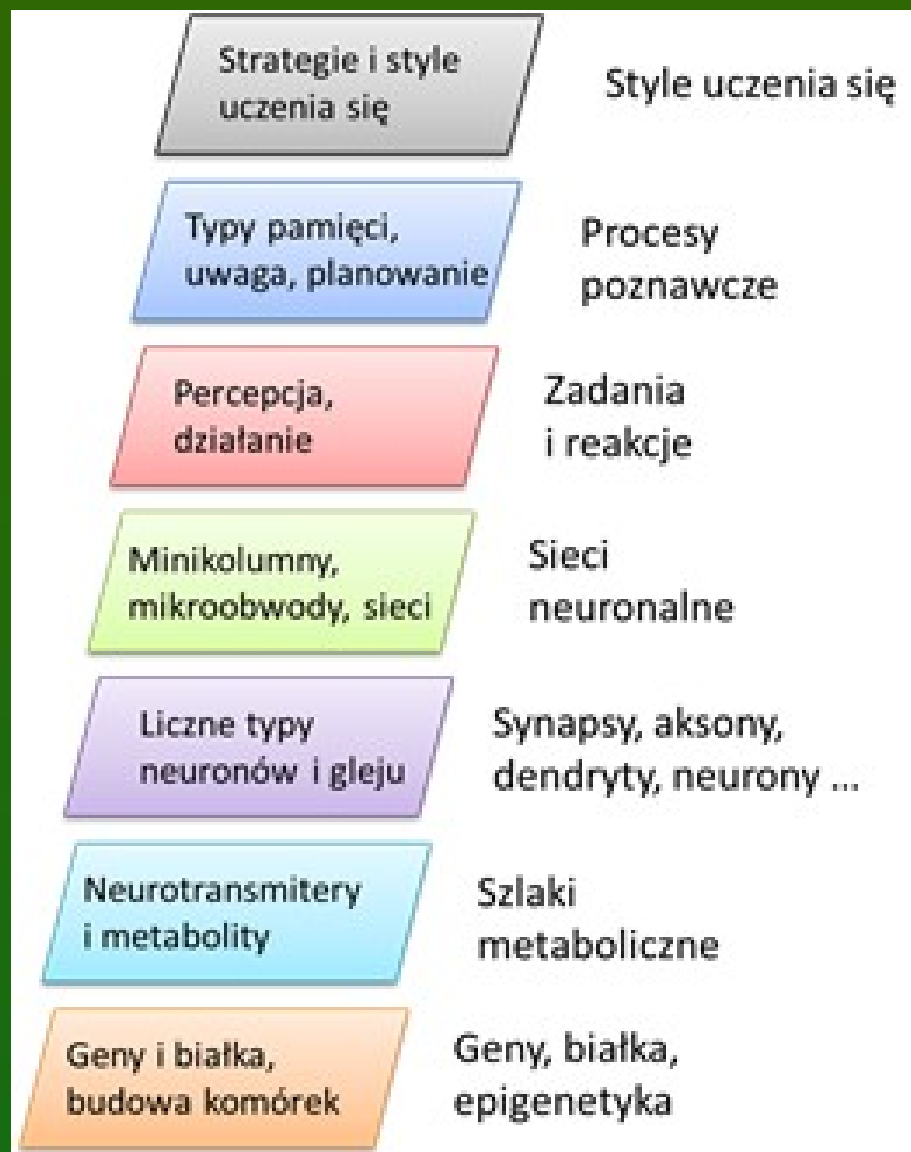
Fenomika neurokognitywna

7 poziomów opisu fenotypów, którymi zajmują się:

1. Nauki o uczeniu się,
2. samopoczucie, psychiatria,
3. nauki behawioralne, psychologia eksperymentalna,
4. neurofizjologia, symulacje sieci neuronowych,
5. neurobiologia, neuroanatomia,
6. biofizyka, neurochemia,
7. genetyka, bioinformatyka.

Niezwykle złożony opis, ale nie ma drogi na skróty.

Nie mamy jeszcze opisu różnych form ASD na wielu poziomach.



Neuropsychiatria



Psychiatra/Pedagog nie patrzy na organ, który chce uleczyć/zmienić.

Trudno było odkryć biologiczne podłoże autyzmu czy schizofrenii.

Zmiana myślenia (2008): za mało wiemy => neurofenomika psychiatryczna.

NIMH: zamiast klasyfikacji za pomocą objawów regulacja rozległych podsięci.

Research Domain Criteria (RD0C) czyli domenowe kryteria badawcze.

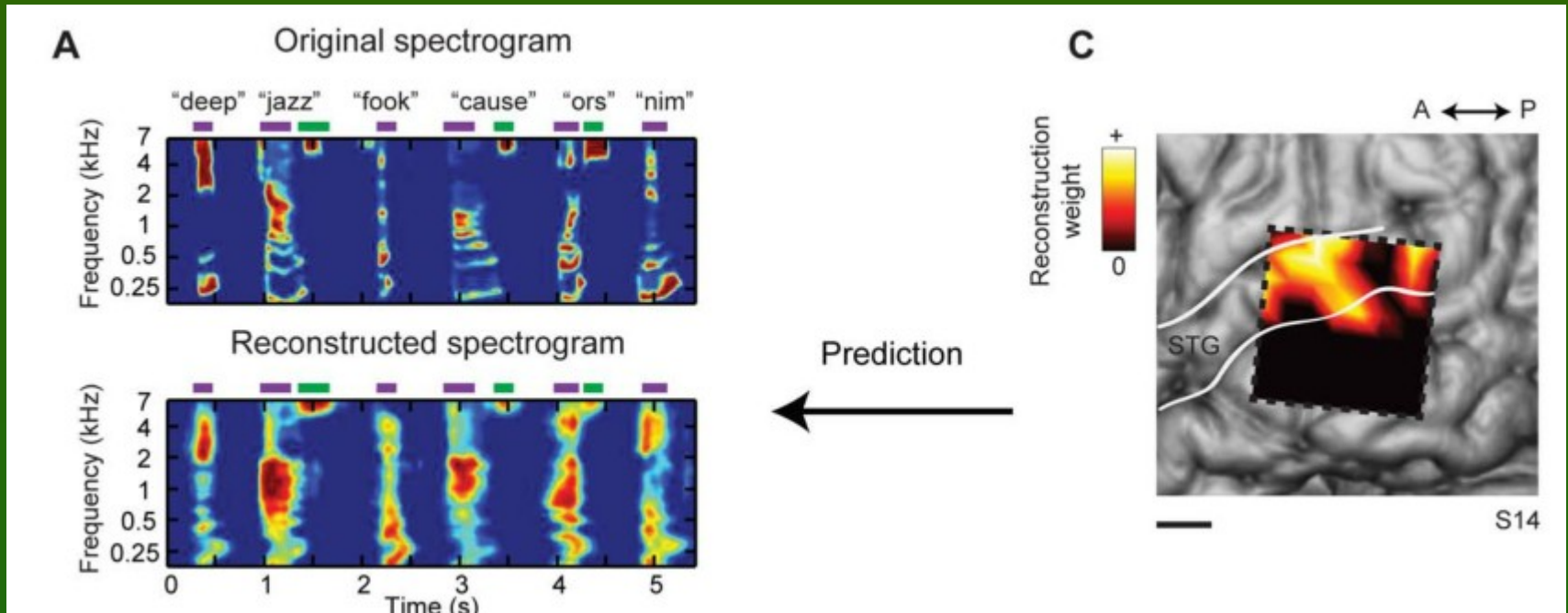
5 rozległych podsystemów mózgu odpowiedzialnych za realizację:

- 1) zachowań negatywnych** (strach, lęk, utrata, frustracja, awersja);
- 2) zachowań pozytywnych** (reakcje na nagrody, antycypację, chęć i preferencje działania, tendencje i hedonistyczne nawyki);
- 3) mechanizmów poznawczych** (uwagi, percepcji, pamięci deklaratywnej i roboczej, języka, kontroli i planowania działania);
- 4) relacji społecznych** (przywiązania, sprawstwa, komunikacji, samowiedzy, rozumienia siebie);
- 5) mechanizmów regulacyjnych i pobudzających** (rytmów okołodobowych, pobudliwości, przytomności).

RDoC Matrix dla „domeny kognitywnej”

| Construct/Subconstruct | | Genes | Molecules | Cells | Circuits | Physiology | Behavior | Self-Report | Paradigms |
|------------------------|--|----------|-----------|----------|----------|------------|----------|-------------|-----------|
| Attention | | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | | Elements |
| Perception | Visual Perception | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| | Auditory Perception | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| | Olfactory/Somatosensory/Multimodal/Perception | | | | | | | | Elements |
| Declarative Memory | | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| Language | | Elements | | | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| Cognitive Control | Goal Selection; Updating, Representation, and Maintenance ⇒ Focus 1 of 2 ⇒ Goal Selection | | | | Elements | | | Elements | Elements |
| | Goal Selection; Updating, Representation, and Maintenance ⇒ Focus 2 of 2 ⇒ Updating, Representation, and Maintenance | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| | Response Selection; Inhibition/Suppression ⇒ Focus 1 of 2 ⇒ Response Selection | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| | Response Selection; Inhibition/Suppression ⇒ Focus 2 of 2 ⇒ Inhibition/Suppression | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| | Performance Monitoring | Elements | Elements | | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements |
| Working Memory | Active Maintenance | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | | | Elements |
| | Flexible Updating | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | | | Elements |
| | Limited Capacity | Elements | Elements | | Elements | Elements | | | Elements |
| | Interference Control | Elements | Elements | Elements | Elements | Elements | | | Elements |

Myśl: aktywacja(t, x, y, z, f, energia)

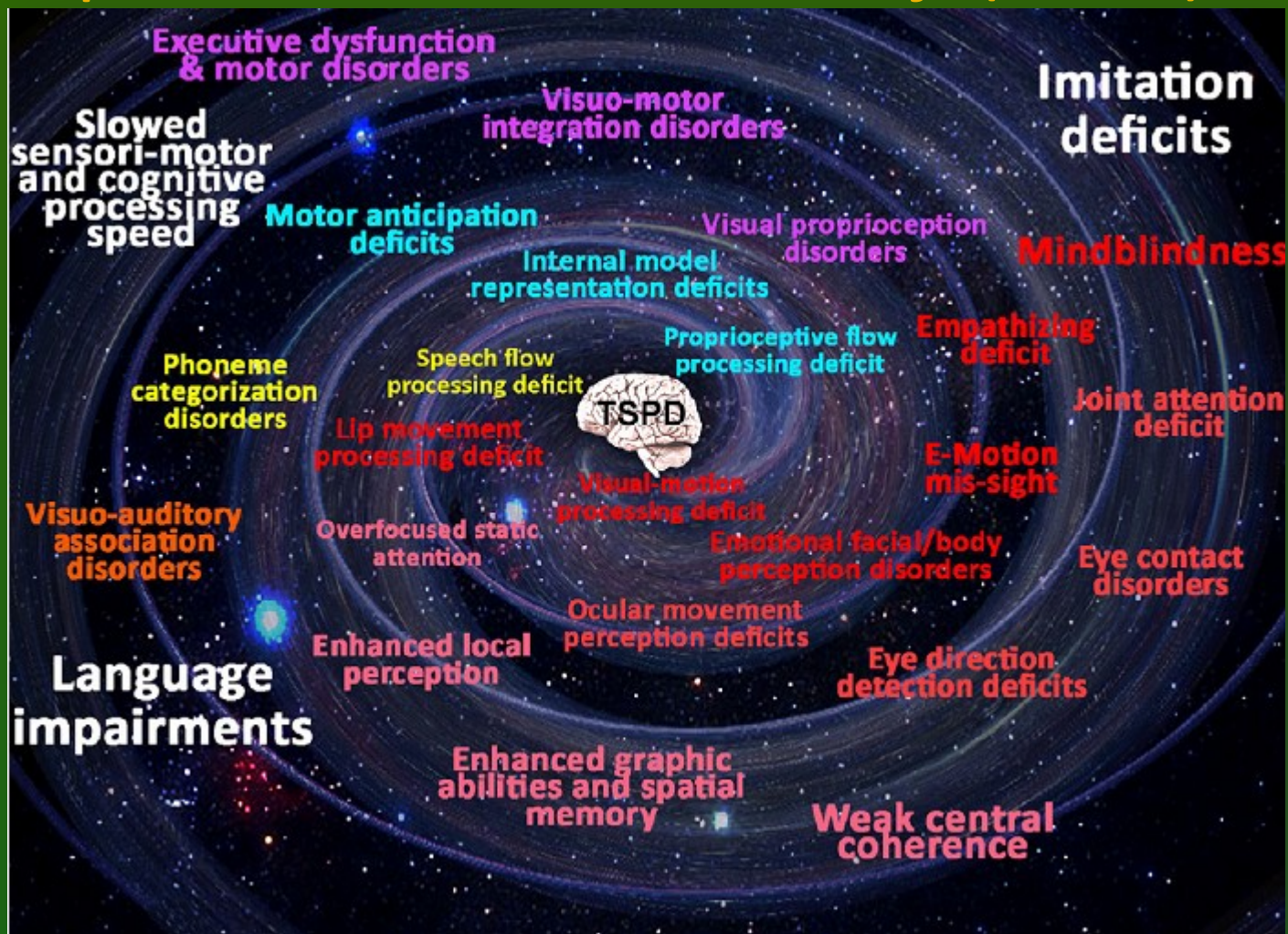


Oscylacje w sieciach pozwalają odczytać z aktywacji lokalnych pól (LFP) brzmienie słów! Ale potrzebny jest dostęp do kory mózgu ...

Widać i słyhać co pojawia się w umyśle! [Oscylacje na mapach EEG.](#)

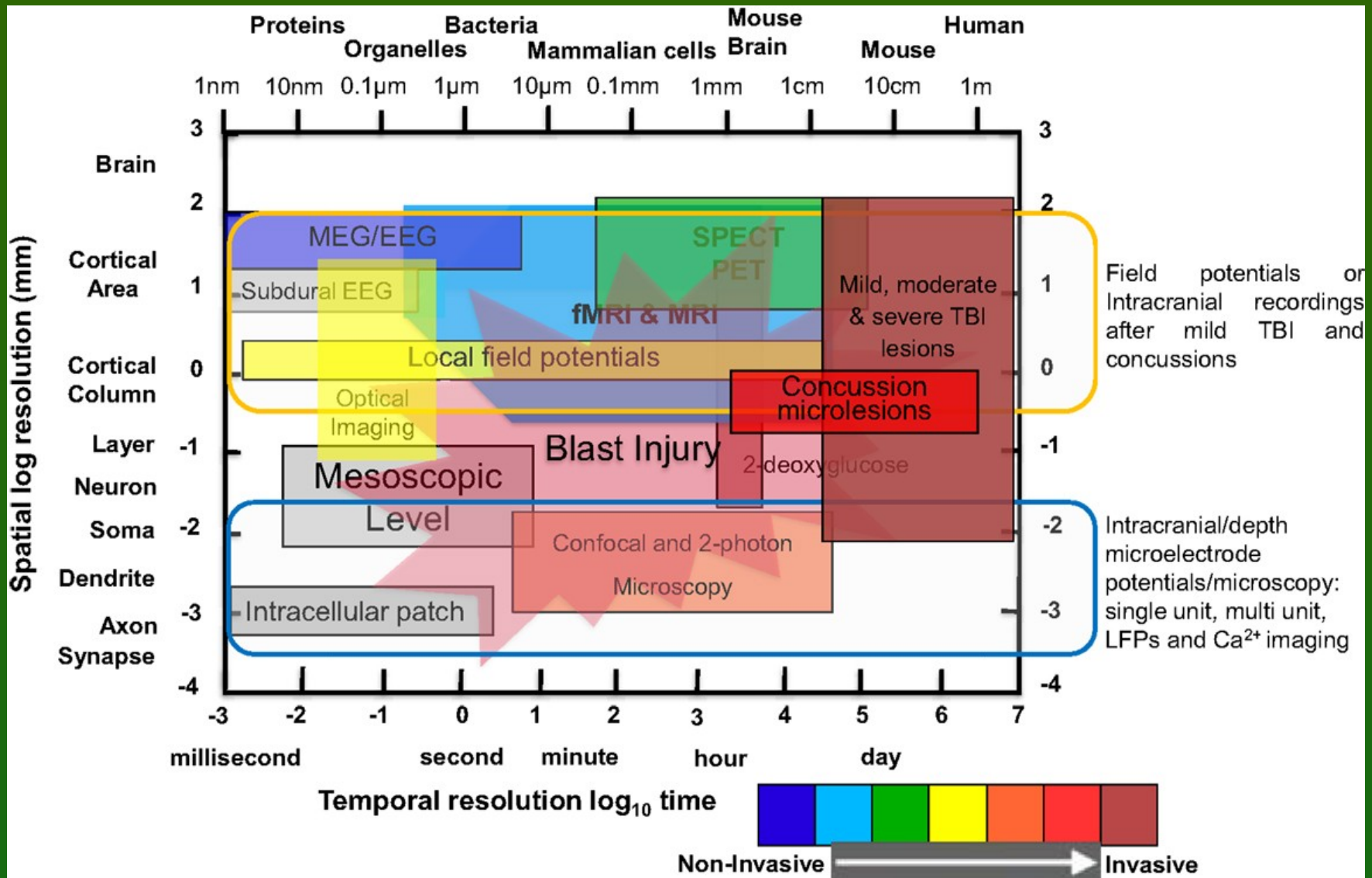
Pasley et al. Reconstructing Speech from Human Auditory Cortex (2012)

Zaburzenia czasowo-przestrzennego przetwarzania informacji (TSPD)

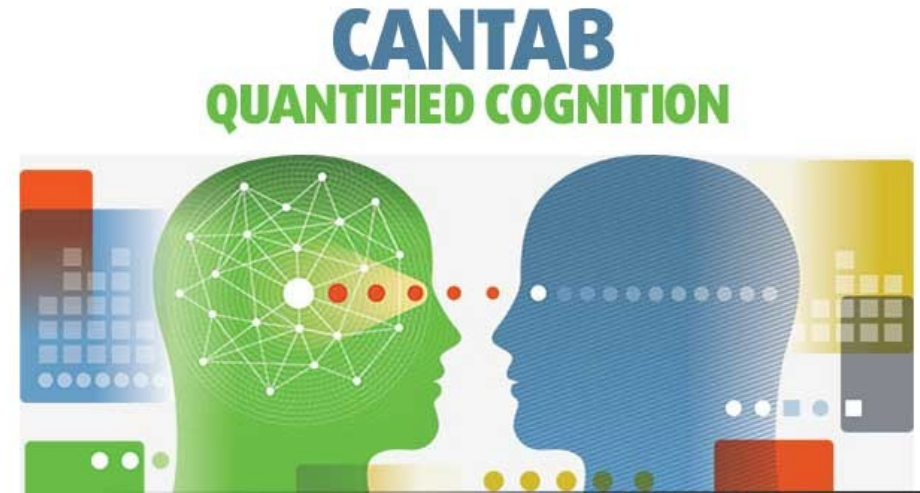


B. Gepner, F. Feron, Autism: A world changing too fast for a mis-wired brain? *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2009).

Techniki badań mózgu

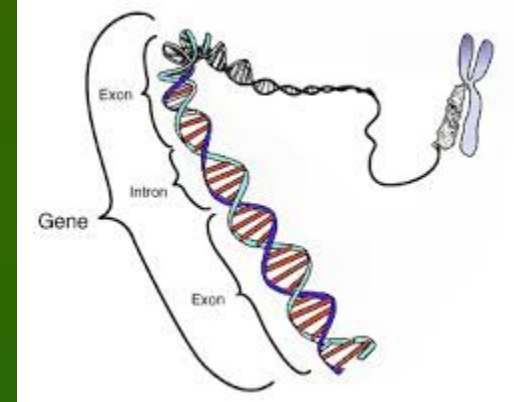


Nasze zabawki



Geny i mózgi

Genetyka jest w modzie, ale pomyślmy ...



Robak C-elegans



19.000 genów
302 neurony
7800 synaps

Człowiek



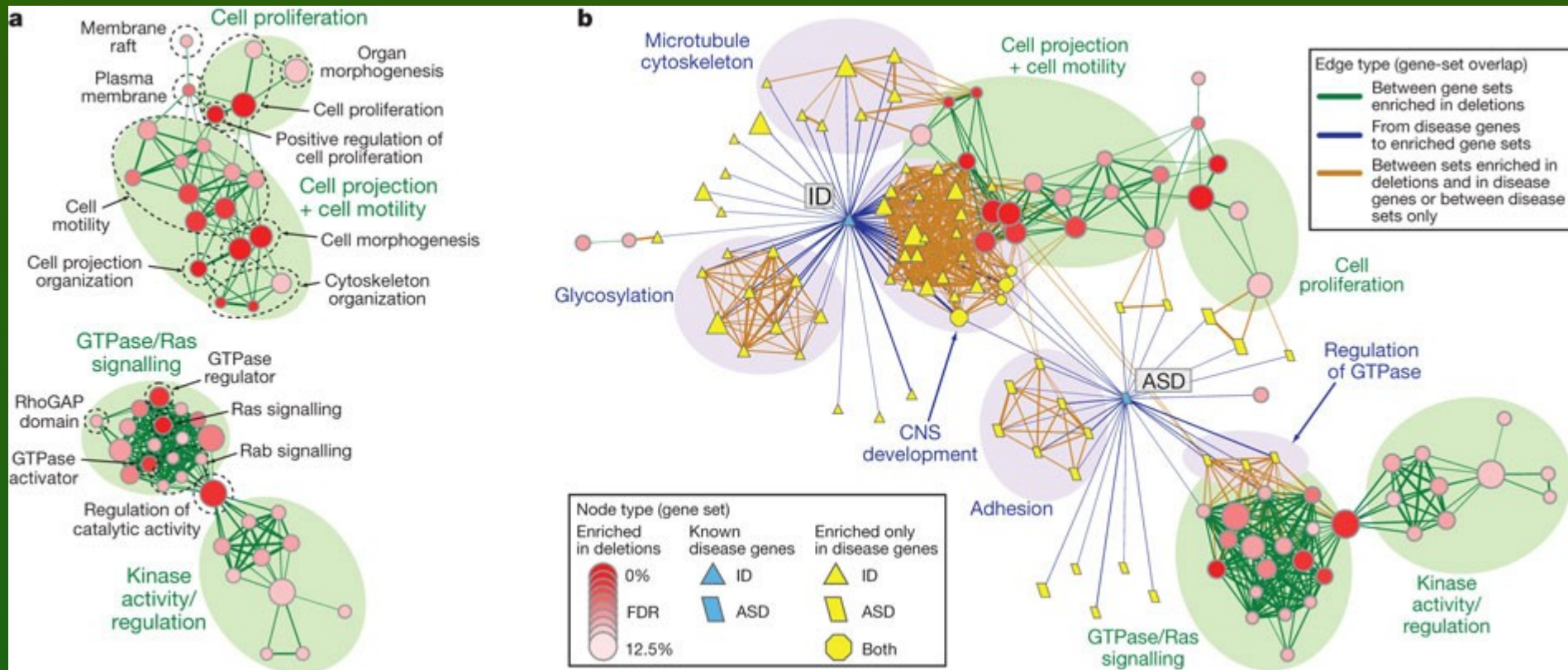
19.000 genów
100 mld neuronów (10^{11})
 $\sim 10^{14} - 10^{15}$ synaps

50 bln komórek,
każda ma 2m DNA
Długość nici DNA
w naszym ciele to
około 100 mld km!

Wniosek: genetyka nie wystarczy by zrozumieć ludzki mózg.
Nie będzie cudownej pigułki ...

Geny ASD

Pinto, D. + 180 autorów ... Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature (2010)



Opisano tu 120 genów, których zmutowane kopie pojawiały się w przypadku ASD, mających wpływ na różne mechanizmy komórkowe, słabe korelacje ~ 1%.

Geny i procesy

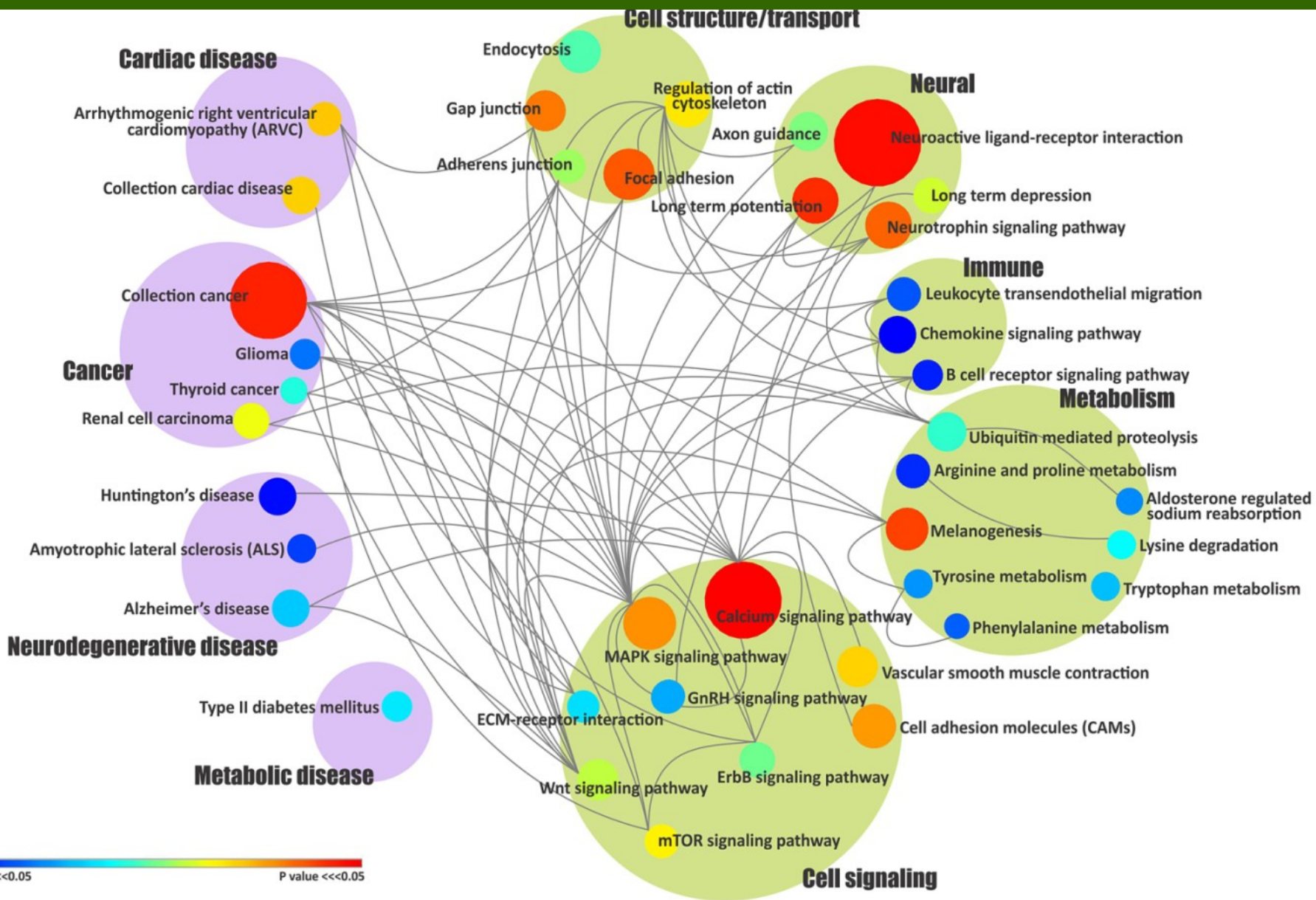
5/2017 [SFARI Human Gene Module](#) zawierał 881 genów związanych z ASD. Wiele z tych genów jest też powiązanych z podatnością na inne choroby: metaboliczne, onkologiczne i kardiologiczne.

Gene set enrichment analysis (GSEA) to metoda identyfikacji zbioru genów i związanych z nimi białek w różnych procesach biologicznych, takich jak ścieżki sygnałowe regulujące komunikację międzykomórkową.

Najważniejsze geny ASD wpływają na:

- ścieżki regulacji poziomu wapnia w komórkach i cytoplazmie (35 genów ASD);
- ścieżki MAPK (receptory-DNA jądrowe, 22 geny ASD);
- LTP/LTD i neuroaktywne oddziaływania ligand-receptor (69 genów ASD)

Wen, Y., Alshikho, M. J., & Herbert, M. R. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLOS One* (2016).



Choroby współwystępujące

Zaburzenia na poziomie genetycznym i komórkowym widać też po występowaniu licznych chorób skojarzonych z ASD.

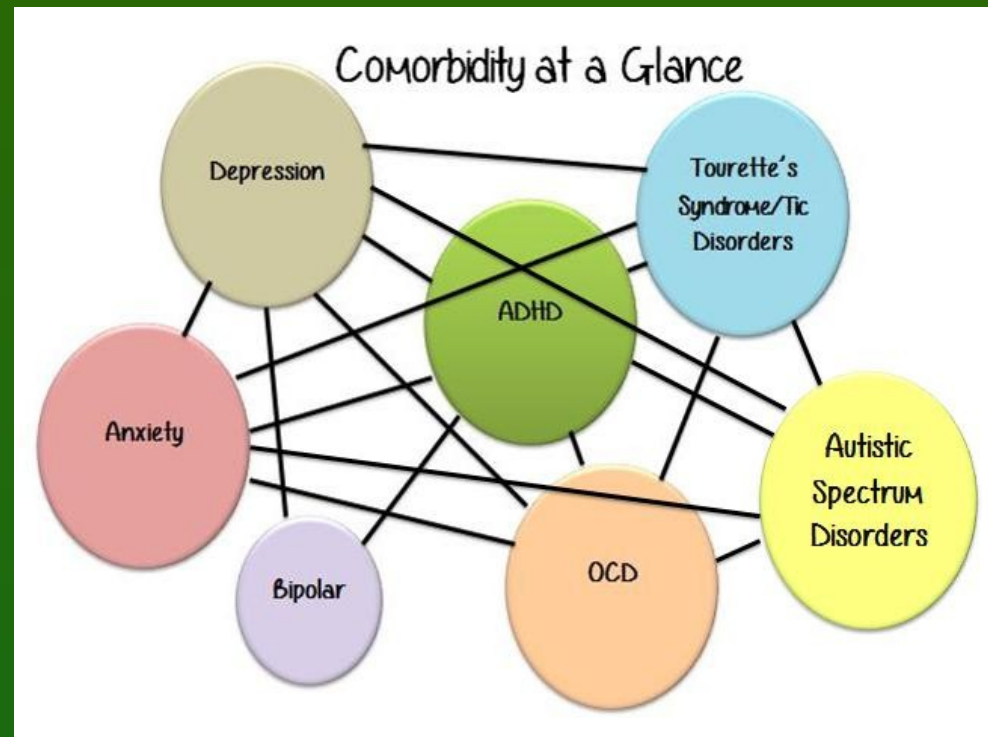
Najczęstsze grupy zaburzeń:

- zaburzenia i infekcje słuchu ,
- padaczka, migreny,
- inne zaburzenia psychiczne,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- alergie pokarmowe, skórne, astma,
- ADHD?

Autyzm to nie tylko choroba mózgu.

Niewłaściwa praca neuronów

ma największy wpływ na obserwowane zachowanie, ale współwystępuje z wieloma innymi zaburzeniami.

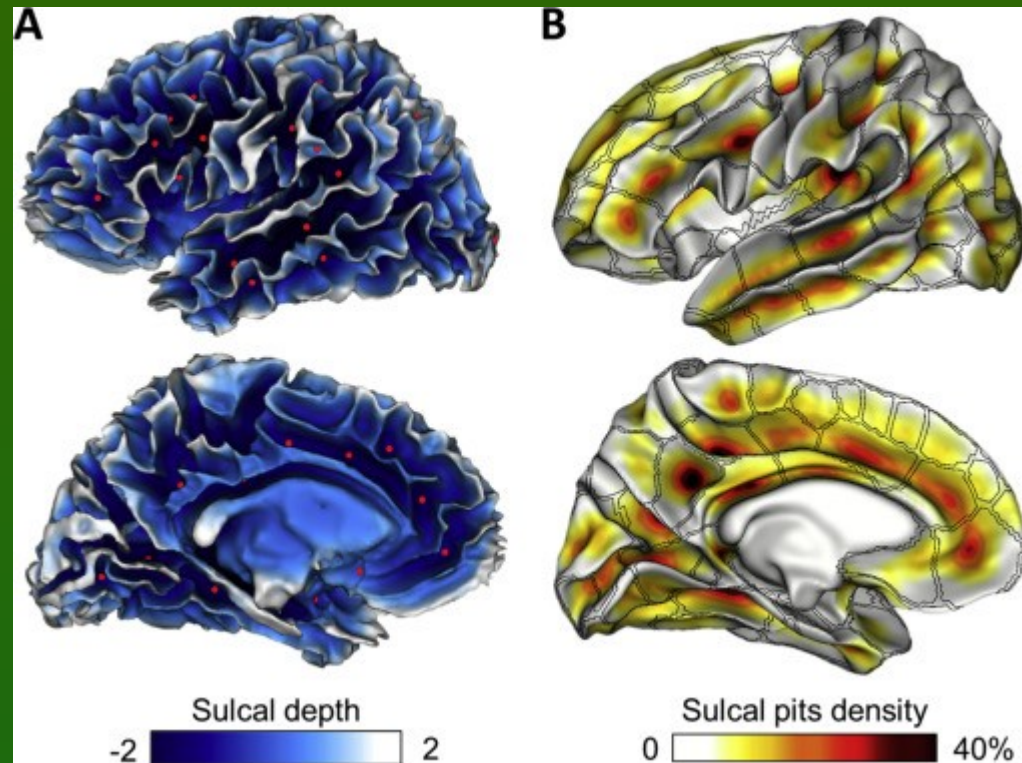


Budowa mózgu: dołki w bruzdach

Dołki w bruzdach mózgu tworzą się przed narodzinami, potem zmieniają się tylko płytkie.

Jest korelacja pomiędzy liczbą dołków w bruzdach i inteligencją werbalną (K. Im i inn 2011).

Porównanie wyników dla dzieci z ASD, PDD-NOS (CZR, całościowe zaburzenie rozwoju) i typowego rozwoju pokazuje kilka nietypowych obszarów.

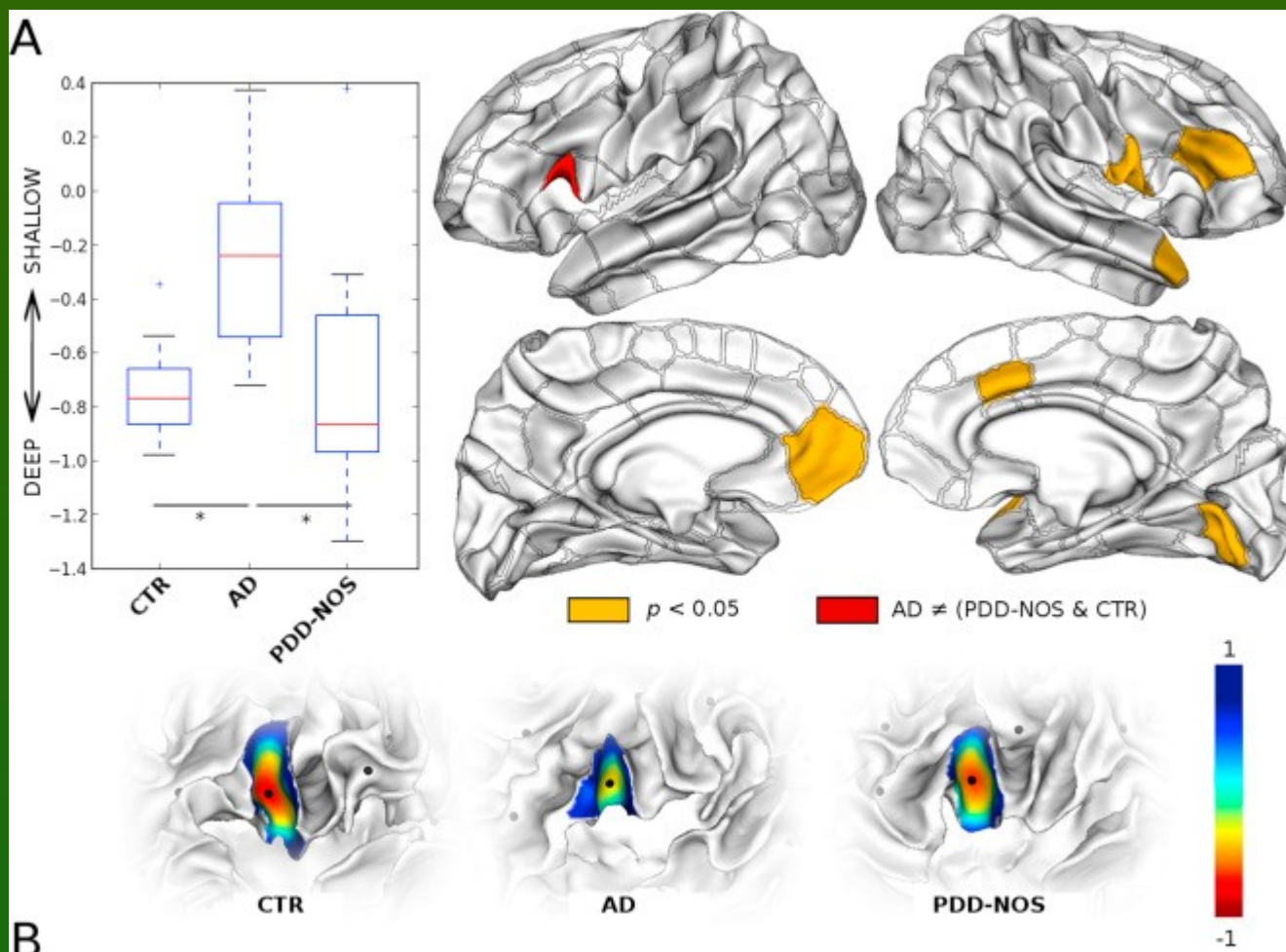


A: najgłębsze miejsca w bruzdach, góra – lewa powierzchnia boczna, dół – przyśrodkowa; B: gęstość dołków bruzdowych.

L. Brun i inn. Localized Misfolding Within Broca's Area as a Distinctive Feature of Autistic Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1(2), 160–168 (2016).

Płytsza bruzda w obszarze Broki

U dzieci z ASD największe istotne różnice są w bruzdzie dzielącej obszar Brocka - jest płytsza (badania MRI).



Jest to skorelowane z wynikami testów zdolności komunikacyjnych (Vineland Adaptive Behavioral Scales communication score) i może być jednym z wskaźników zmian morfologicznych struktury mózgu w autyzmie.

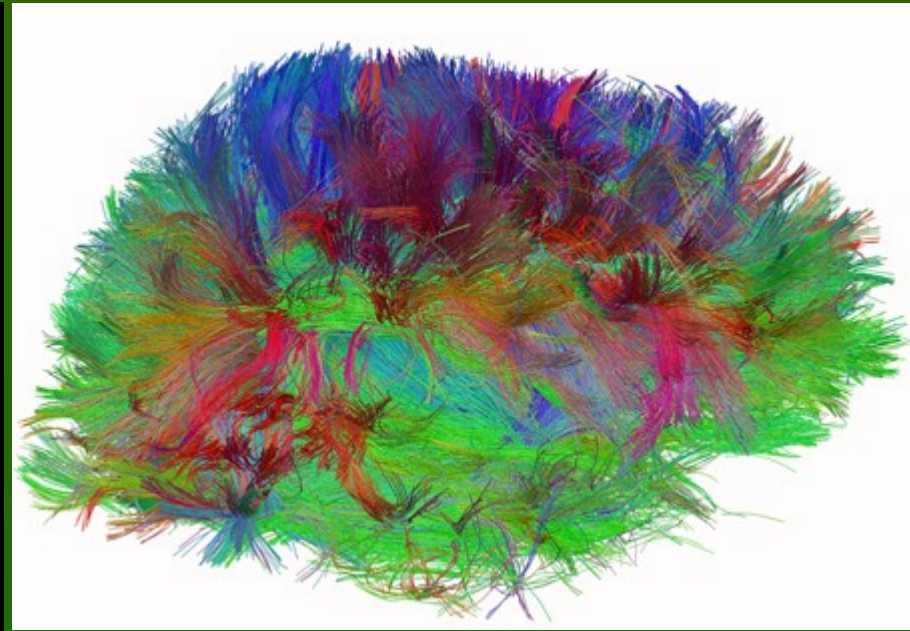
Zakręty mowy



Górny zakręt skroniowy

Środkowy zakręt skroniowy

Neuronalny determinizm



Ogranicza nas genetyczny i neuronalny determinizm.

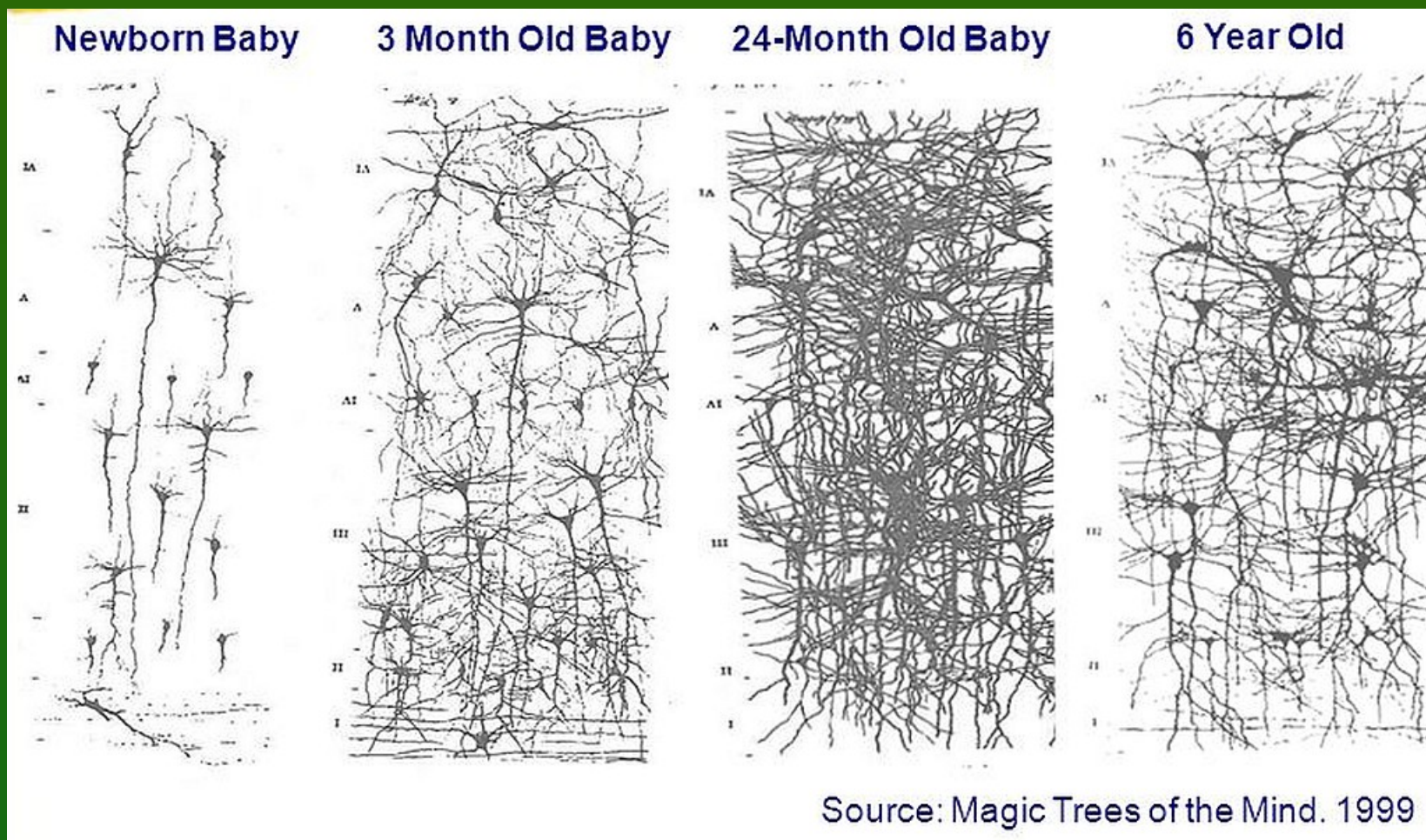
Neuronalny determinizm: wynik doświadczeń życiowych, wychowania, prania mózgu, jak i predyspozycji wynikających z neuroplastyczności.
„Przychodzi mi do głowy” = wzbudziła się aktywność neuronalna.

Genetyczny determinizm częściowo wpływa na neuronalny, ale w 3 roku życia mamy już milion miliardów synaps, które formowane są przez środowisko.

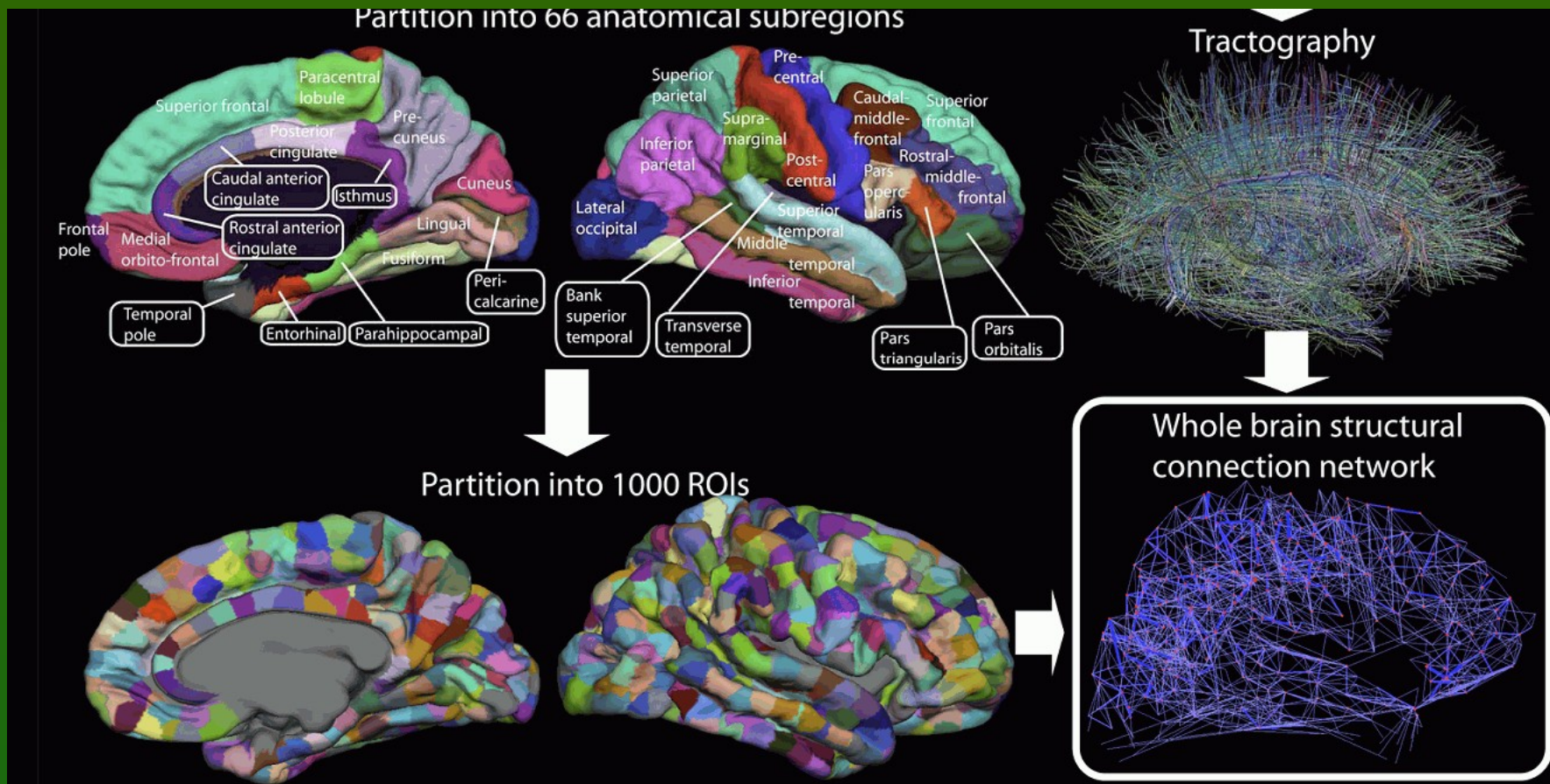
Od 0 do 24 miesięcy i dalej

Mózg po urodzeniu ma tylko ¼ końcowej masy; w każdej sekundzie tworzy się ponad milion nowych połączeń synaptycznych!

W 3 roku życia będzie ich **milion miliardów** (10^{15}), potem kilka razy mniej.



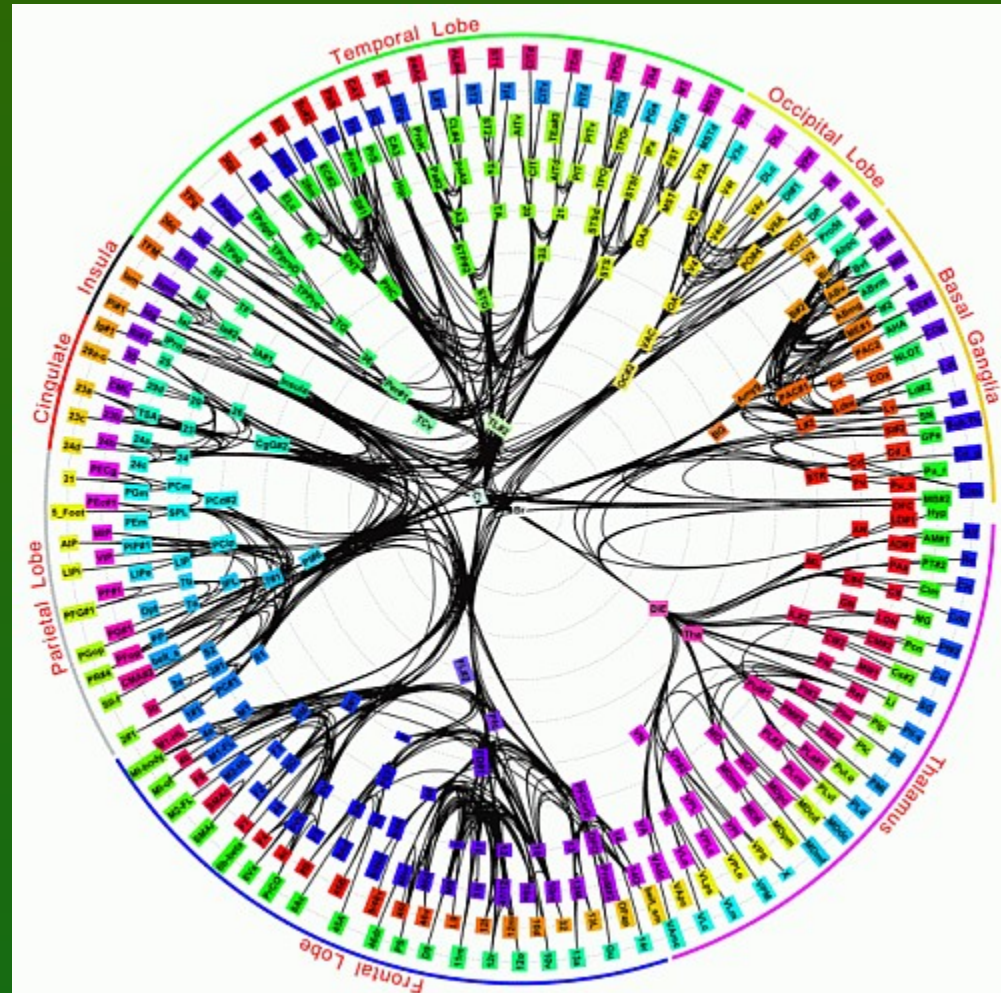
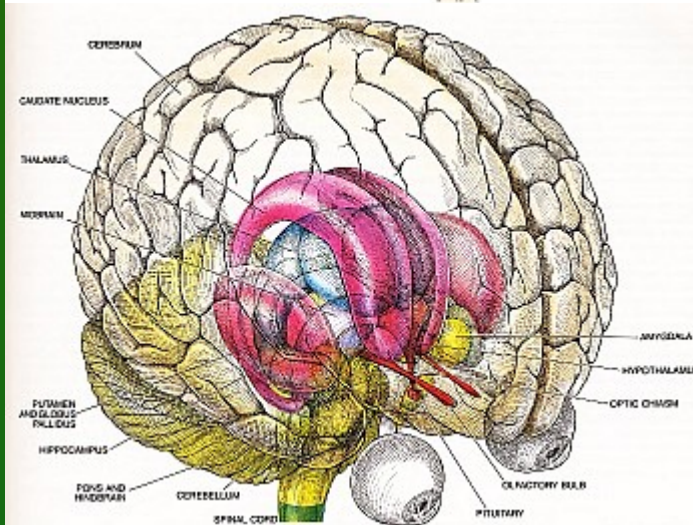
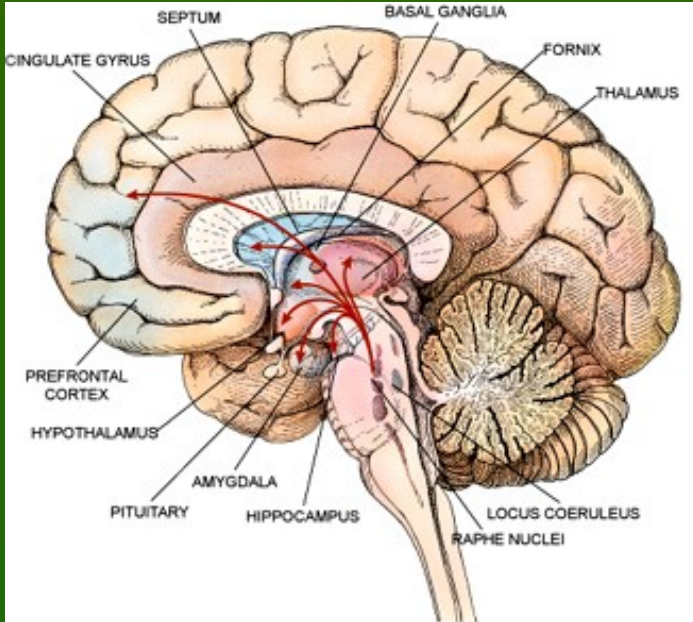
Konektom



Cel: 1000 regionów, których aktywacja pozwoli scharakteryzować stan mózgu.
Pojęcie = kwazistabilny stan, częściowo podobny do kojarzonych z nim pojęć.

Moduły: struktura mózgu

Połączenia 383 regionów mózgu makaka;
[Modha & Singh, PNAS 2010.](#)

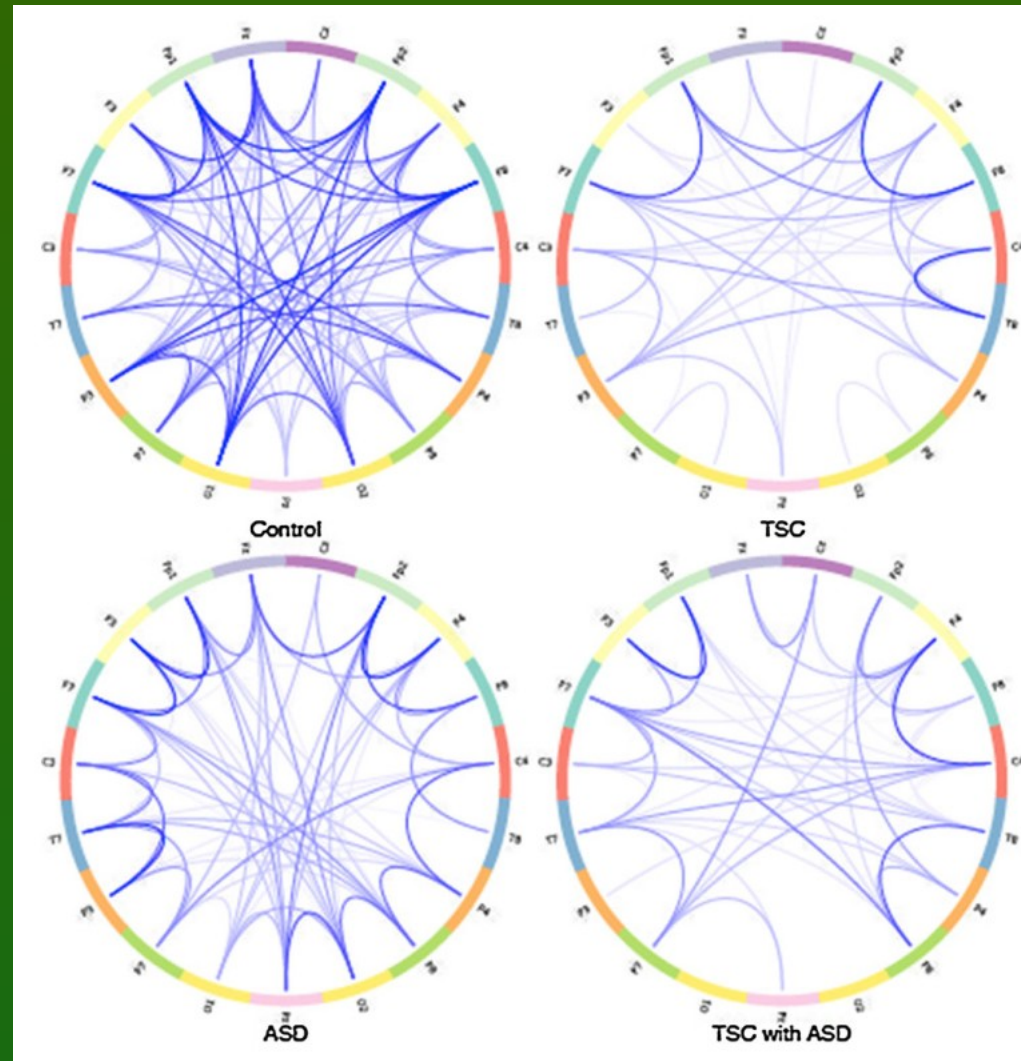


ASD: patologie połączeń

Porównanie połączeń
wybranych obszarów mózgu u
pacjenta z ASD, TSC
(stwardnienie guzowate,
rzadka choroba genetyczna),
i ASD+TSC.

Widać słabe lub całkiem
brakujące połączenia
pomiędzy odległymi od siebie
obszarami.

Takie połączenia konieczne są
do realizacji złożonych funkcji.

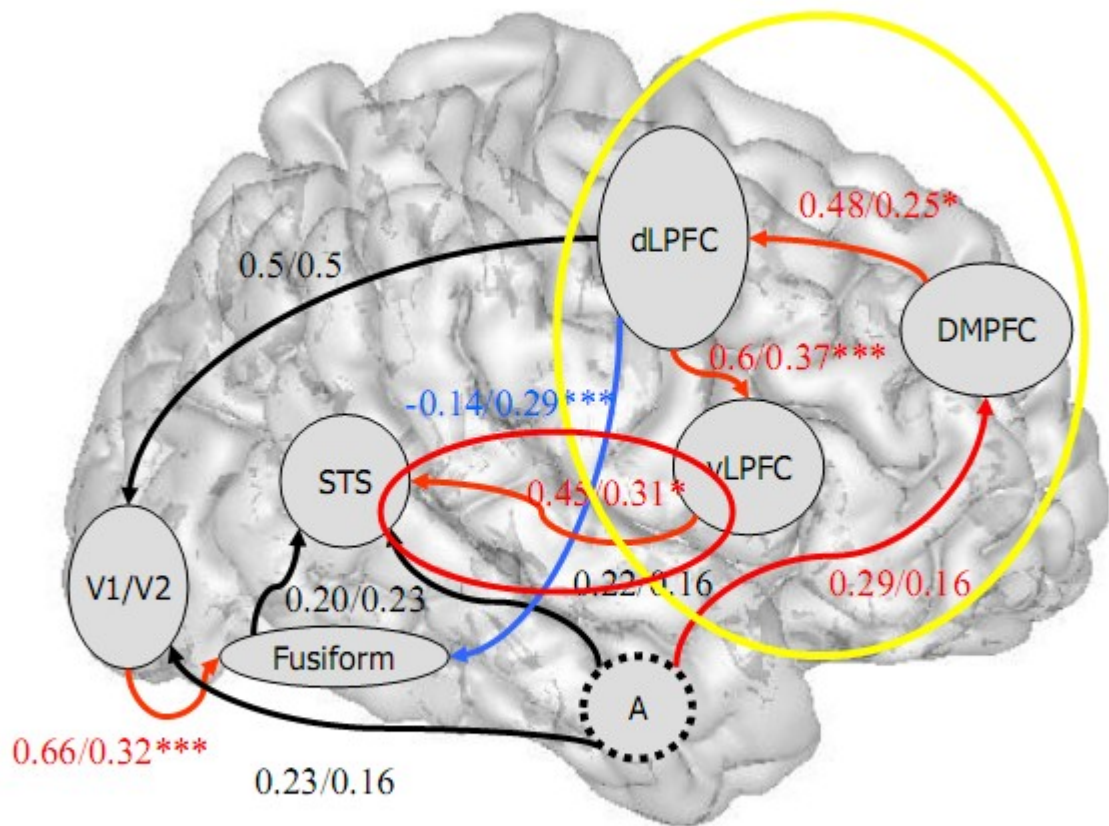


J.F. Glazebrook, R. Wallace, Pathologies in functional connectivity, feedback control and robustness. Cogn Process (2015) 16:1–16

Połączenia rozległych obszarów

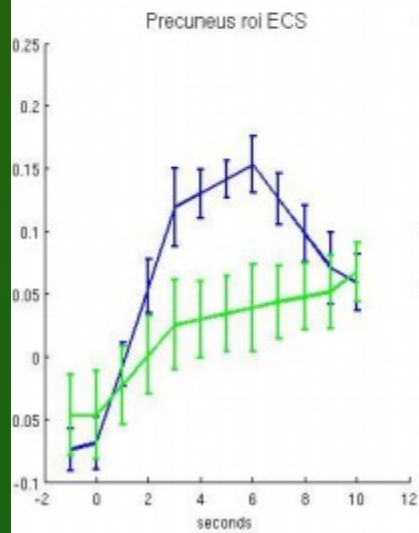
B. Wicker et al.
SCAN 2008

Dlaczego funkcje związane z inteligencją, mową i językiem ulegają często upośledzeniu?

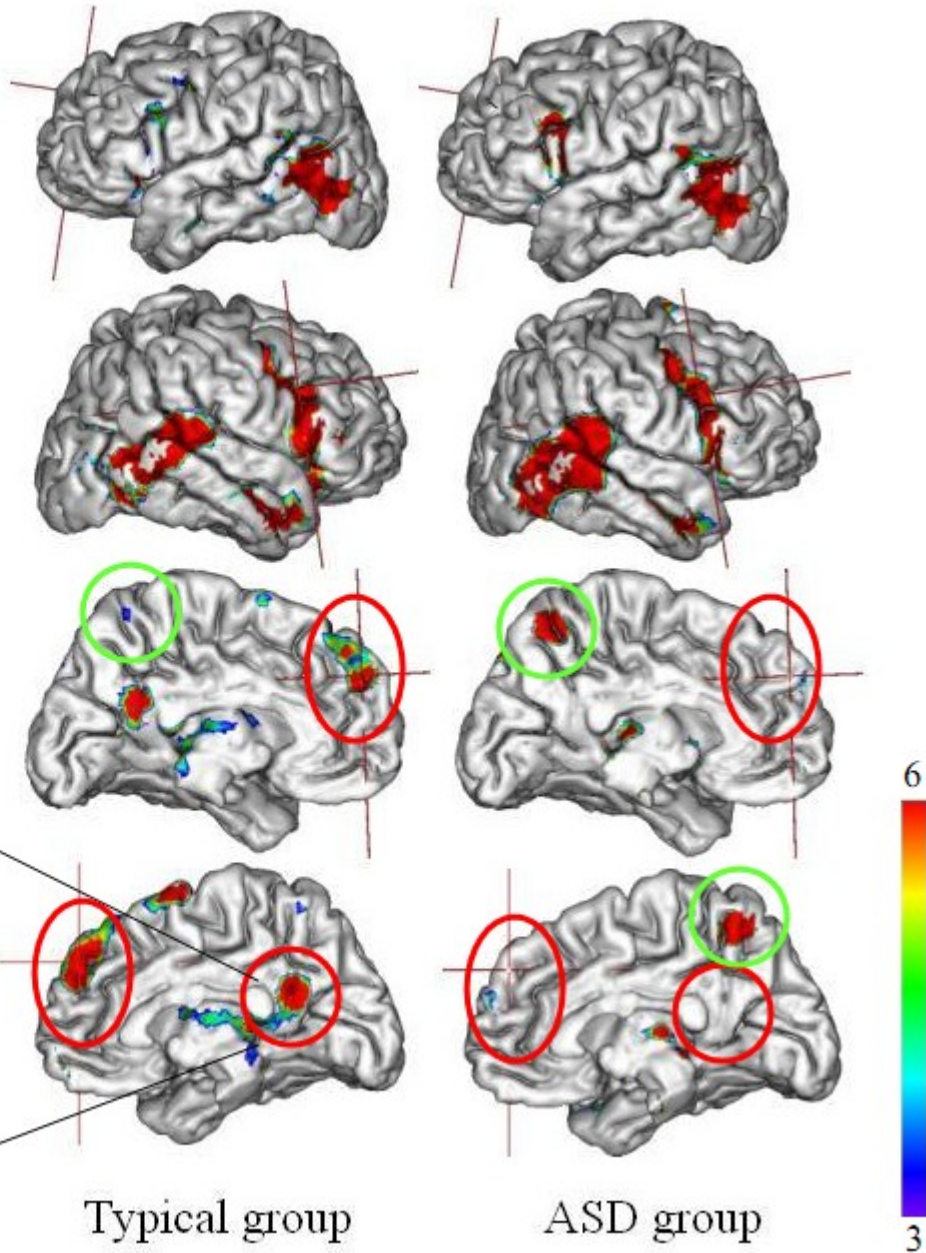


→ Identical in both groups → stronger in ASD
→ Not present in ASD

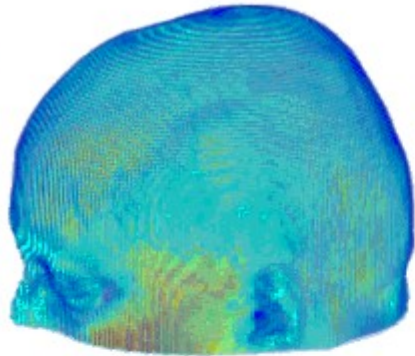
Contrasting emotional vs. neutral conditions



— Controls
— Autistes

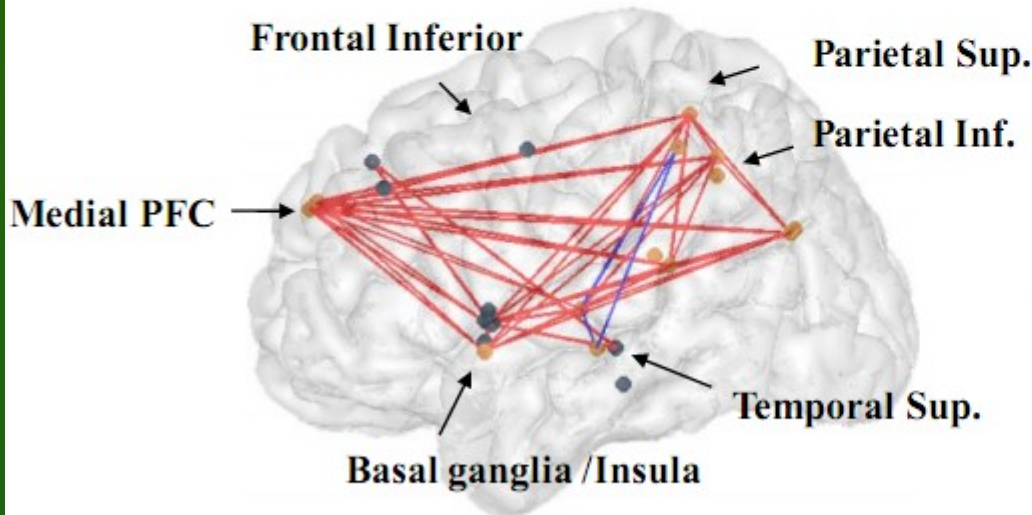


Head position



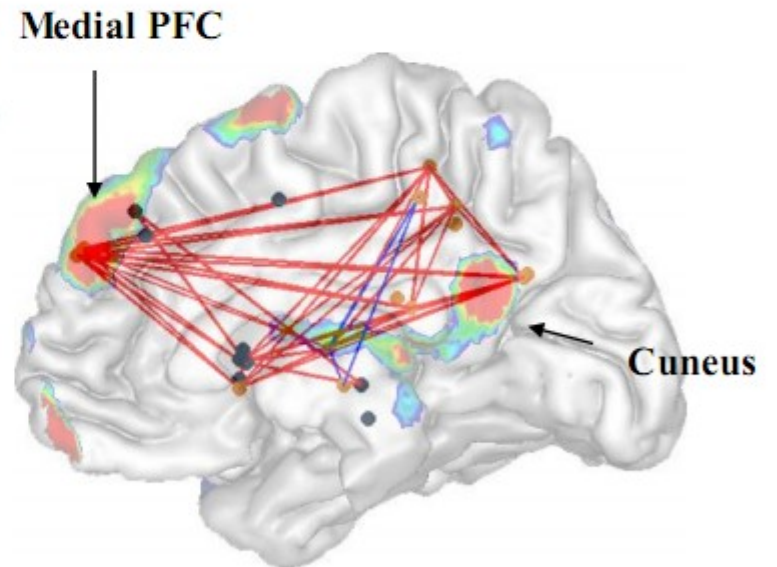
Connectivity : 63 ROI analysis

— Significant in ASD not in Controls
— Significant in Controls, not in ASD



● Region of the default mode network

● Region of the active network

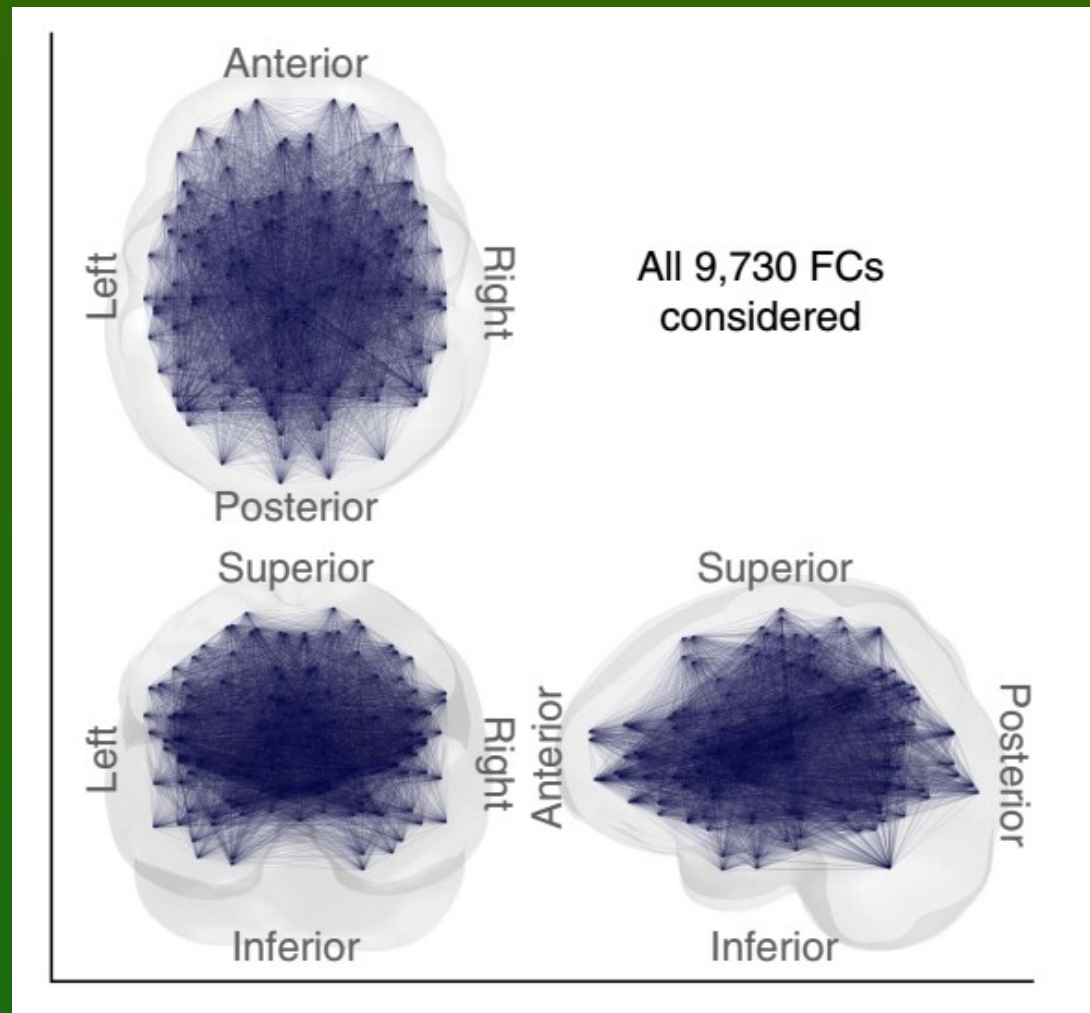


Brain activations in the FMRI experiment on emotion perception

Analiza połączeń

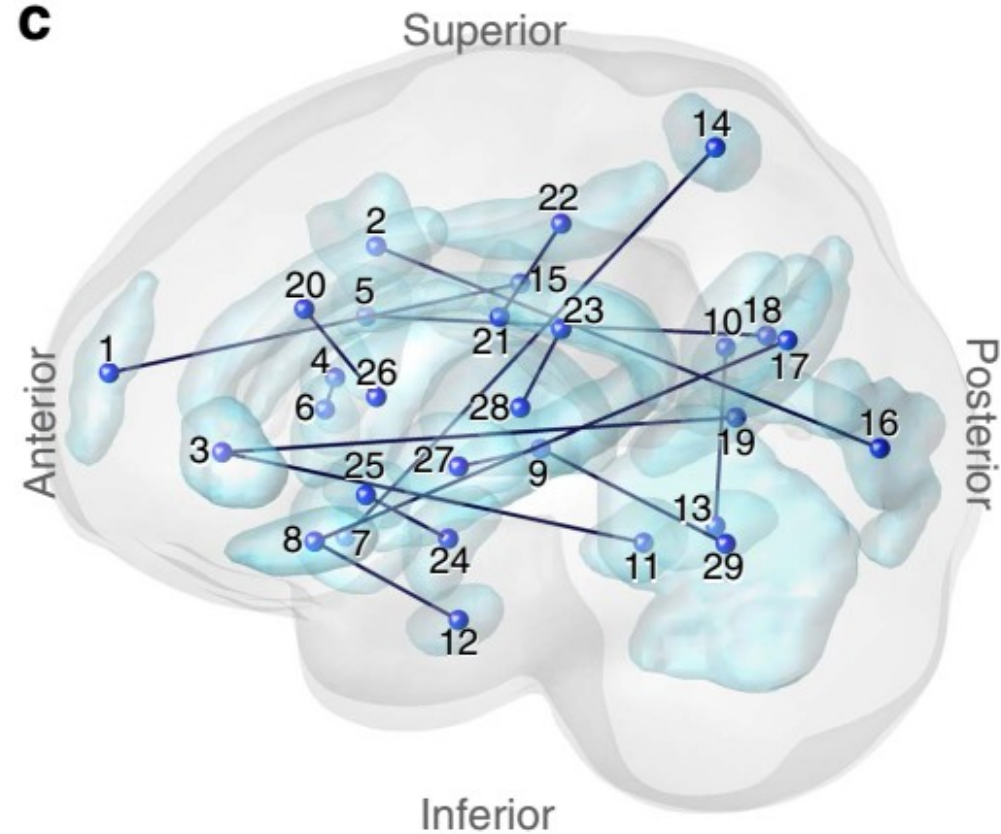
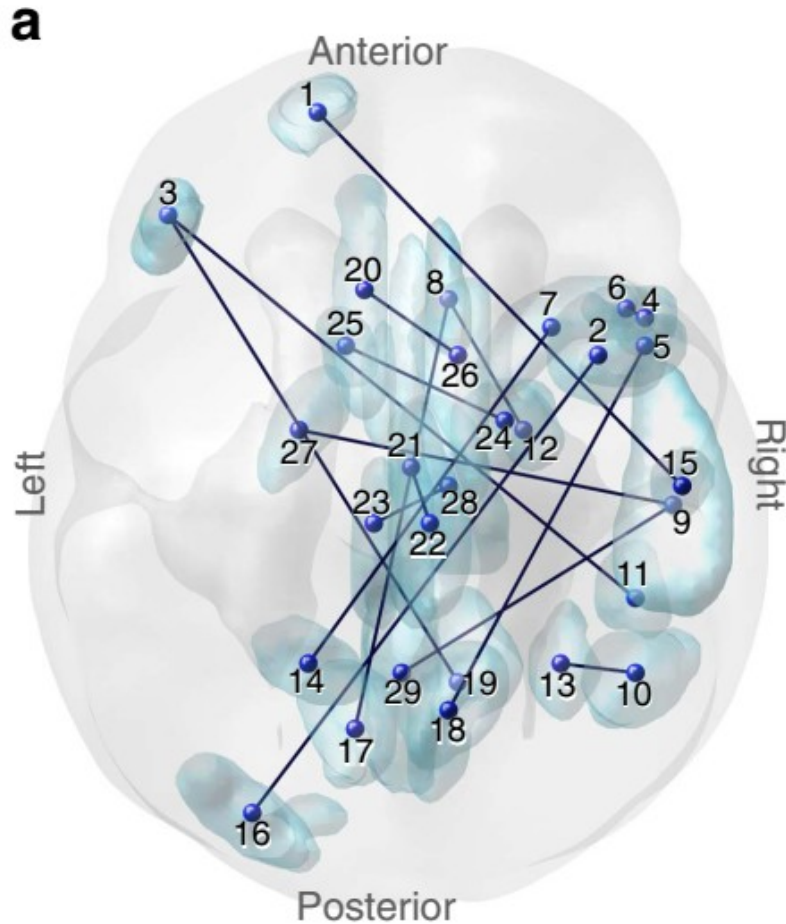
Analiza funkcjonalnych połączeń (obszarów mózgu o skorelowanej aktywności) zmierzonych za pomocą fMRI w czasie odpoczynku objęła 9730 połączeń pomiędzy 140 wyróżnionymi regionami mózgu.

Na podstawie siły tych połączeń klasyfikator wybrał 16 najważniejszych połączeń wystarczających by rozróżnić osoby zdrowe od ASD.



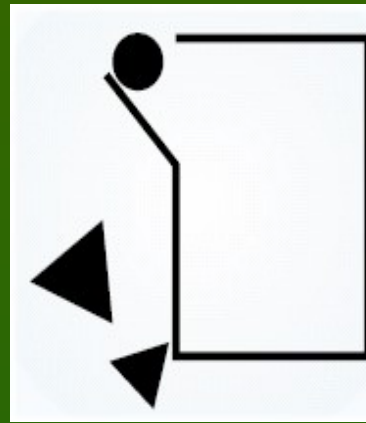
N. Yahata i inn., A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. Nature Communications (2016)

Analiza połączeń



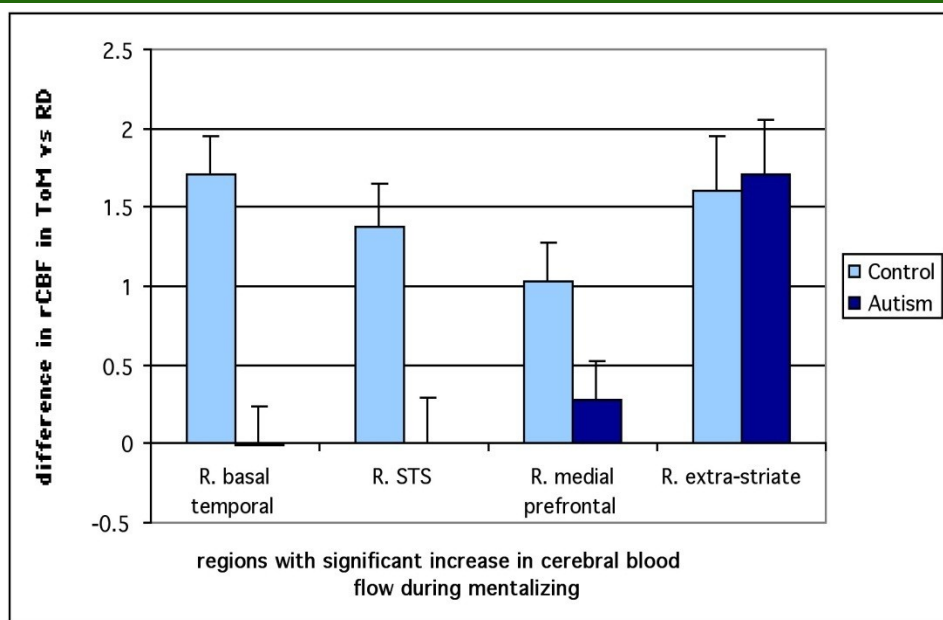
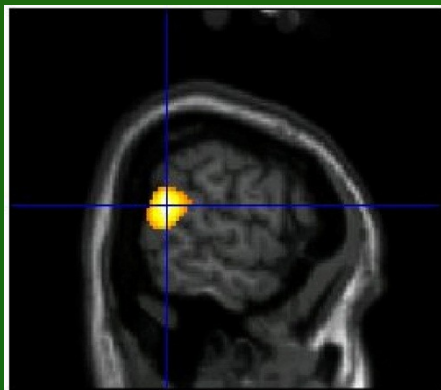
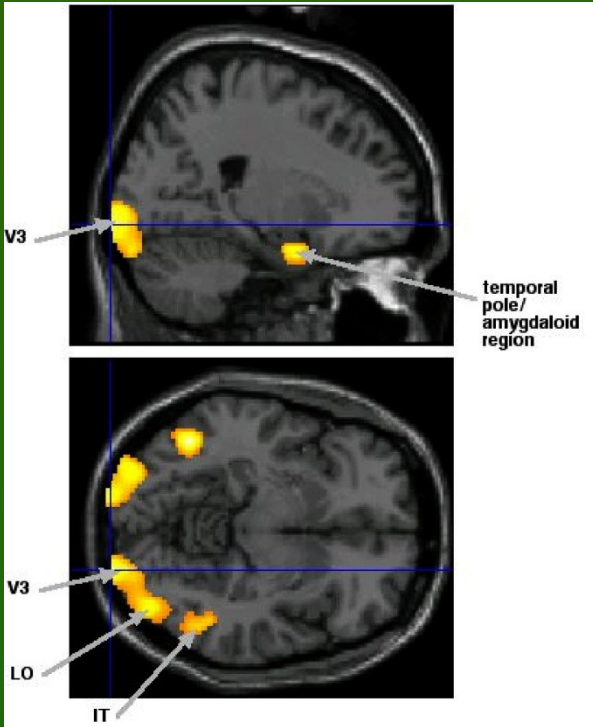
N. Yahata i inn, 29 wybranych regionów (ROI) i 16 połączeń, wystarczy do rozróżnienia osób z ASD na poziomie 85%.

Odczytywanie intencji

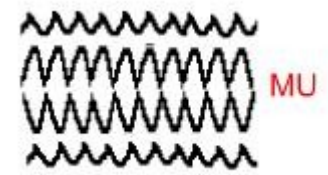


Animacja sugeruje, że kółko jest ofiarą, mały trójkąt próbuje pomagać, duży poluje na kółko.

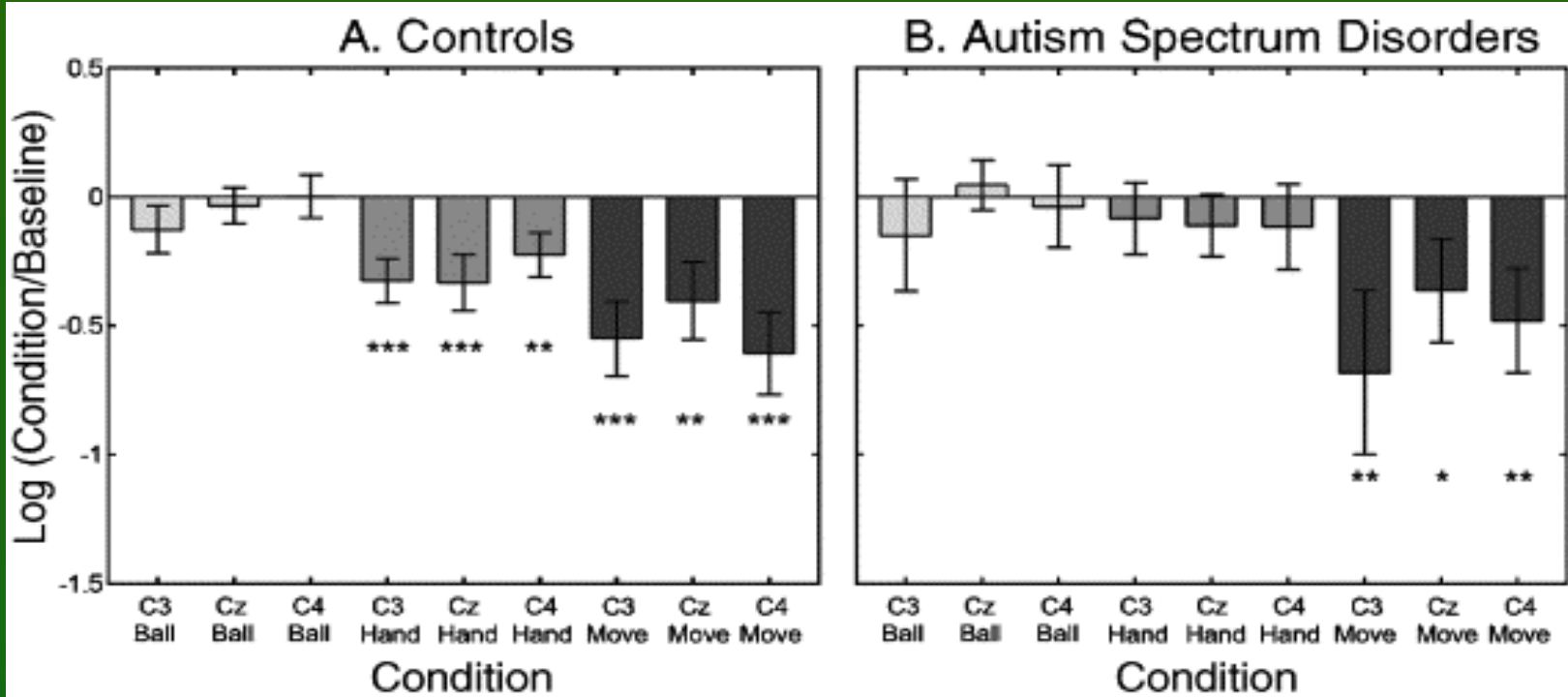
Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. F.Castelli & et al. Brain 2002, 125 : 1839-49



MNS EEG



- EEG dla osób kontrolnych i autystycznych w obszarze kory ruchowej, fale mu. Synchroniczne fale mu o dużej amplitudzie pojawiają się w czasie spoczynki i znikają w czasie obserwacji ruchu.
- Zanik fal mu pokazuje aktywność neuronów lustrzanych (Oberman 2005).
- U osób z autyzmem zanik fal mu pojawia się tylko w czasie własnego ruchu (move), ale nie obserwacji ruchu innych (hand).

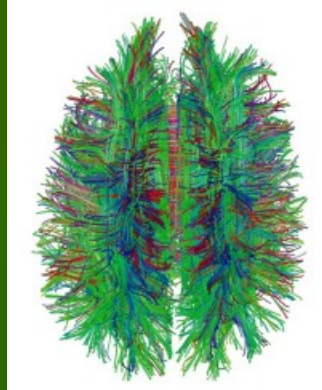


System Neronów Lustrzanych



- System Neronów Lustrzanych (MNS) to neurony kory ruchowej reagujące na obserwacje wizualne: sama obserwacja czyjegoś działania wywołuje podobne aktywacje jak w czasie własnego działania.
- MNS pomaga ocenić działanie, intencje i emocje obserwowanych ludzi i zwierząt. Stąd teoria autyzmu (Williams i inn. 2001): to źle funkcjonujący system MNS nie pozwalający na prawidłową imitację prowadzi do problemów z komunikacją, relacjami interpersonalnymi i emocjami.
- Połączenia pomiędzy obszarami wchodzącymi w skład MNS są istotnie zaburzone u osób z ASD, są korelacje pomiędzy poziomem aktywności MNS a nasileniem objawów ASD.
- Ale ... w ASD wiele innych połączeń nie funkcjonuje prawidłowo; w testach wymagających imitacji część dzieci z autyzmem wypada normalnie. MNS nie jest prawdopodobnie szczególnym podsystemem, który pozwala wyjaśnić wszystkie zjawiska. **Dlaczego funkcjonalne połączenia się nie utworzyły?**

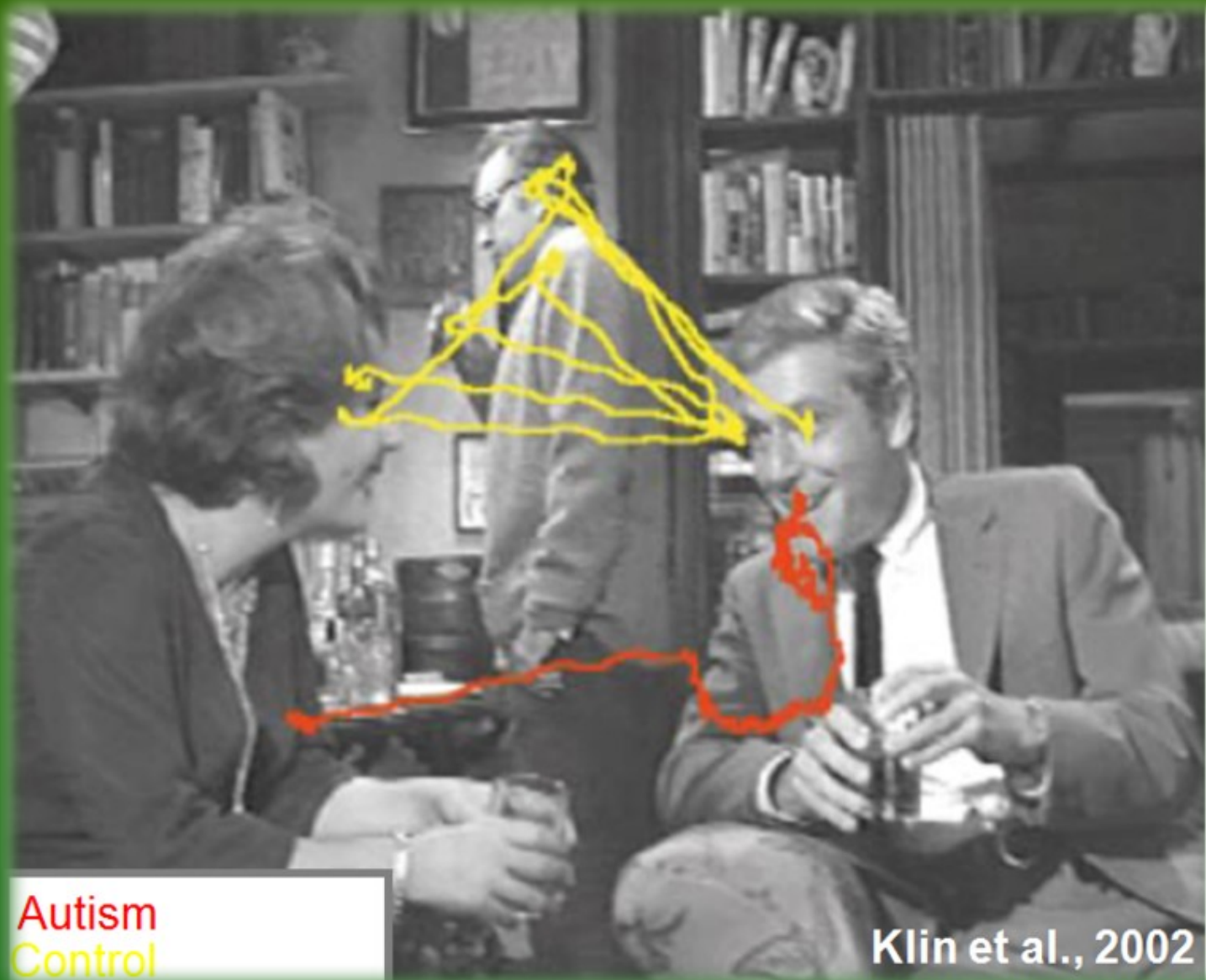
Słabe połączenia funkcjonalne



Teoria autyzmu „słabych odległych połączeń” zakłada:

- Przewagę lokalnych procesów w korze zmysłowej i zbyt słabą współpracę odległych obszarów.
- Badania fMRI i EEG na dorosłych z ASD pokazują silne lokalne sprzężenia i słabe pomiędzy obszarami ciemieniowo-czołowymi.
- Osłabione połączenia są w każdej z półkul; autyzm jest traktowany jako choroba kory skojarzeniowej.
- Odmienne wzorce aktywacji obserwowane są w społecznych i pozostałych zadaniach poznawczych.
- Sieć aktywności podstawowej (DMN) to współpracujące obszary mózgu (kora zakrętu obręczy, boczna i przyśrodkowa kora przedczołowa); słabo się pobudza w czasie celowych działań, silnie w sytuacjach emocjonalnych, autobiograficznych, marzeniach na jawie.
- Aktywność DMN jest u osób zdrowych negatywnie skorelowana z “siecią celowego działania” - tak nie jest u osób z autyzmem. Badania wskazują na zaburzenia zarówno empatii jak i pamięci związanej z własną osobą.

Sakady



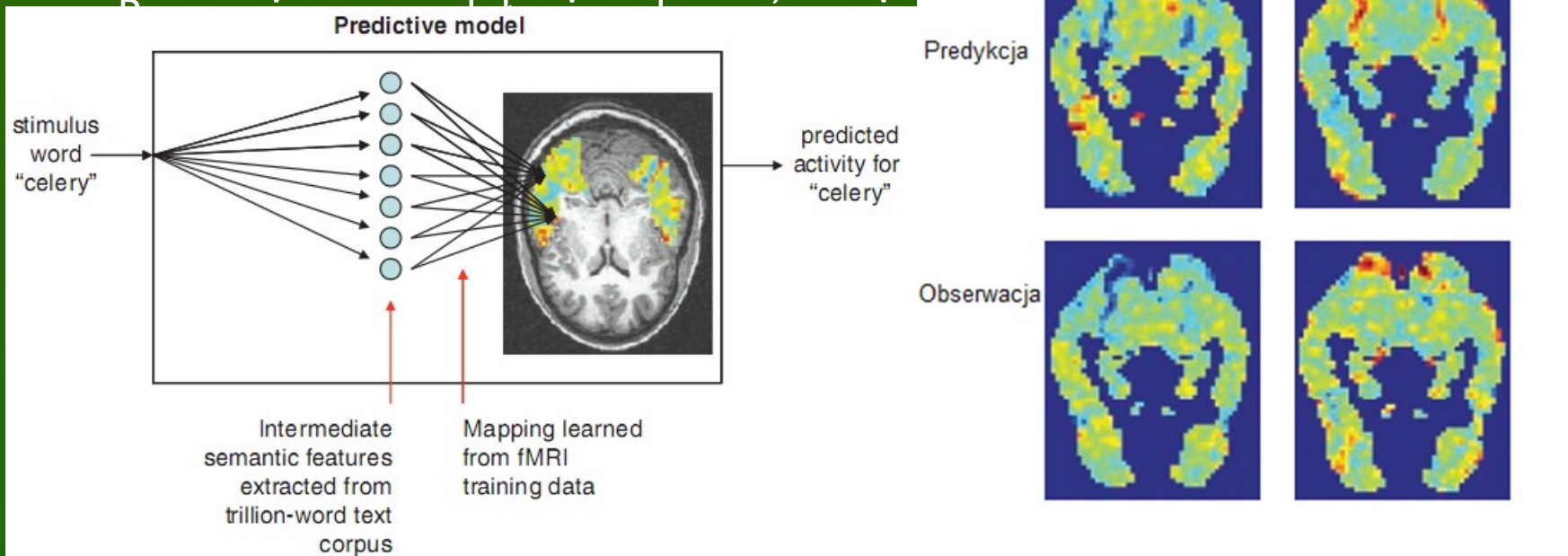
Autism
Control

Klin et al., 2002

Neuroobrazowanie słów?



- Czy możemy zobaczyć reprezentacje pojęć

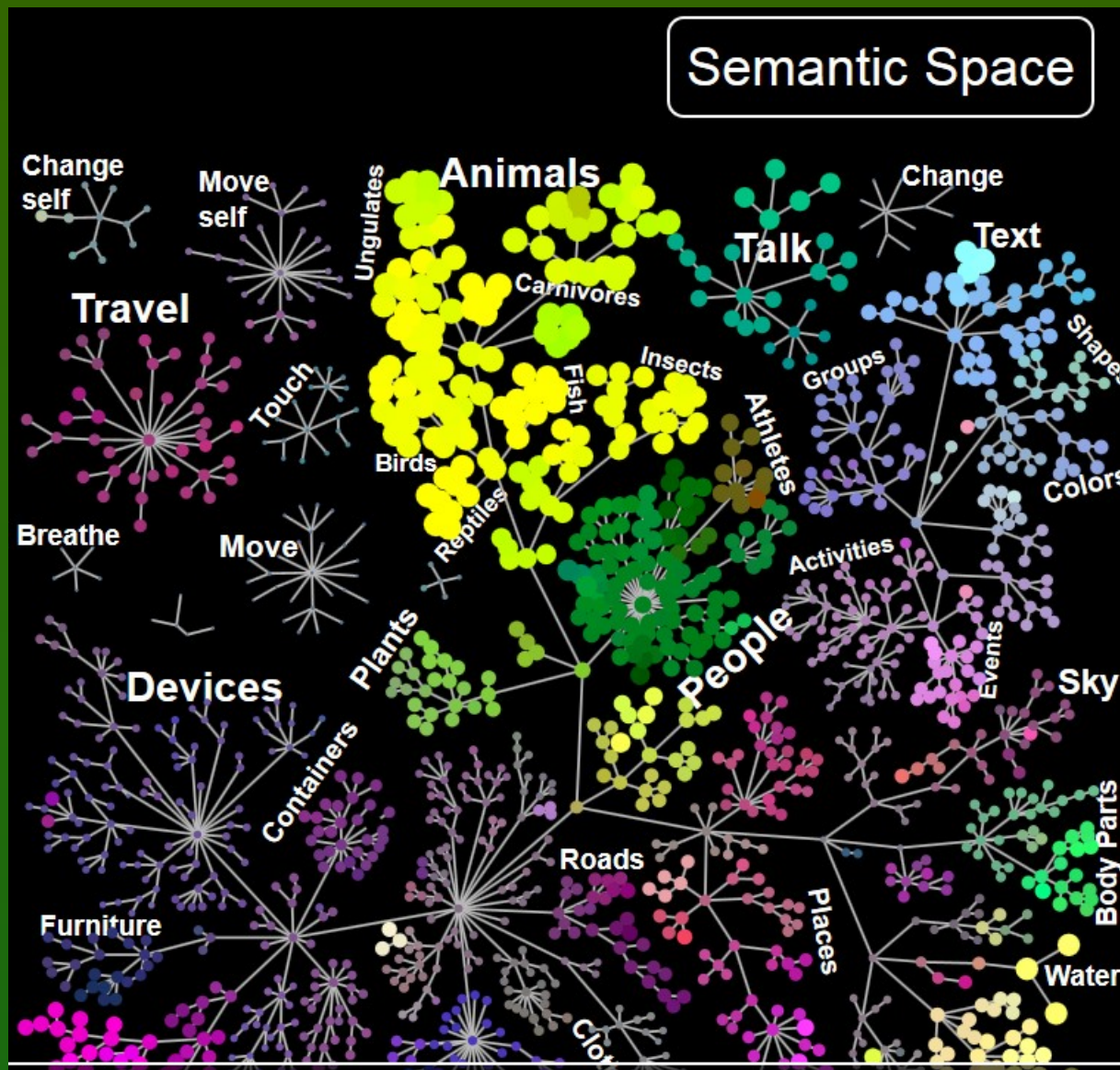


Słowo => 25 cech semantycznych, które odnoszą się do postrzegania/działania.

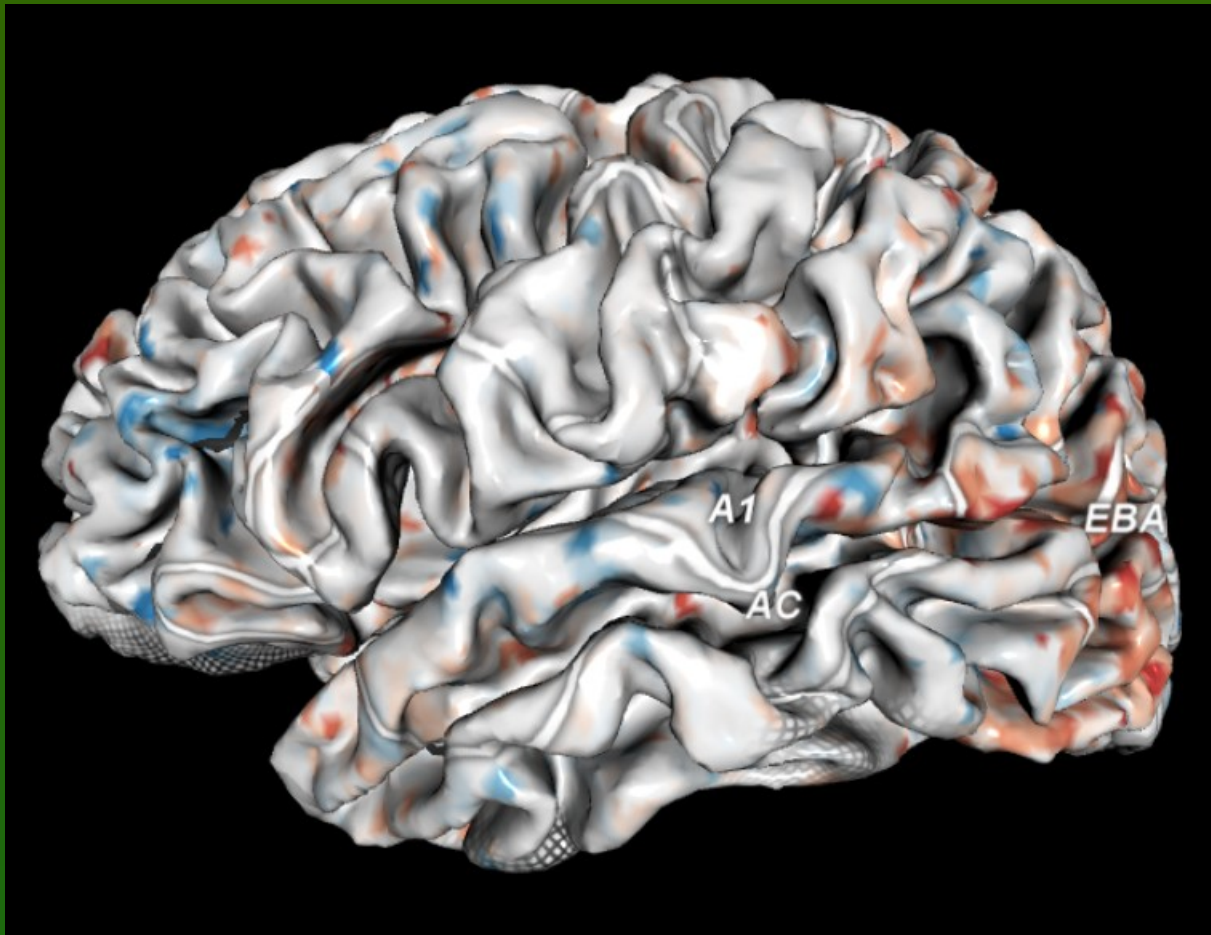
Zmysły: wzrok, słuch, zapach, smak, dotyk, strach i inne emocje.

Ruch: jedzenie, podnoszenie, manipulowanie, poruszanie, pchanie, pocieranie ...

Relacje: zbliżanie, łamanie, czyszczenie, wchodzenie, wypełnianie, otwieranie, noszenie, podróżowanie ...

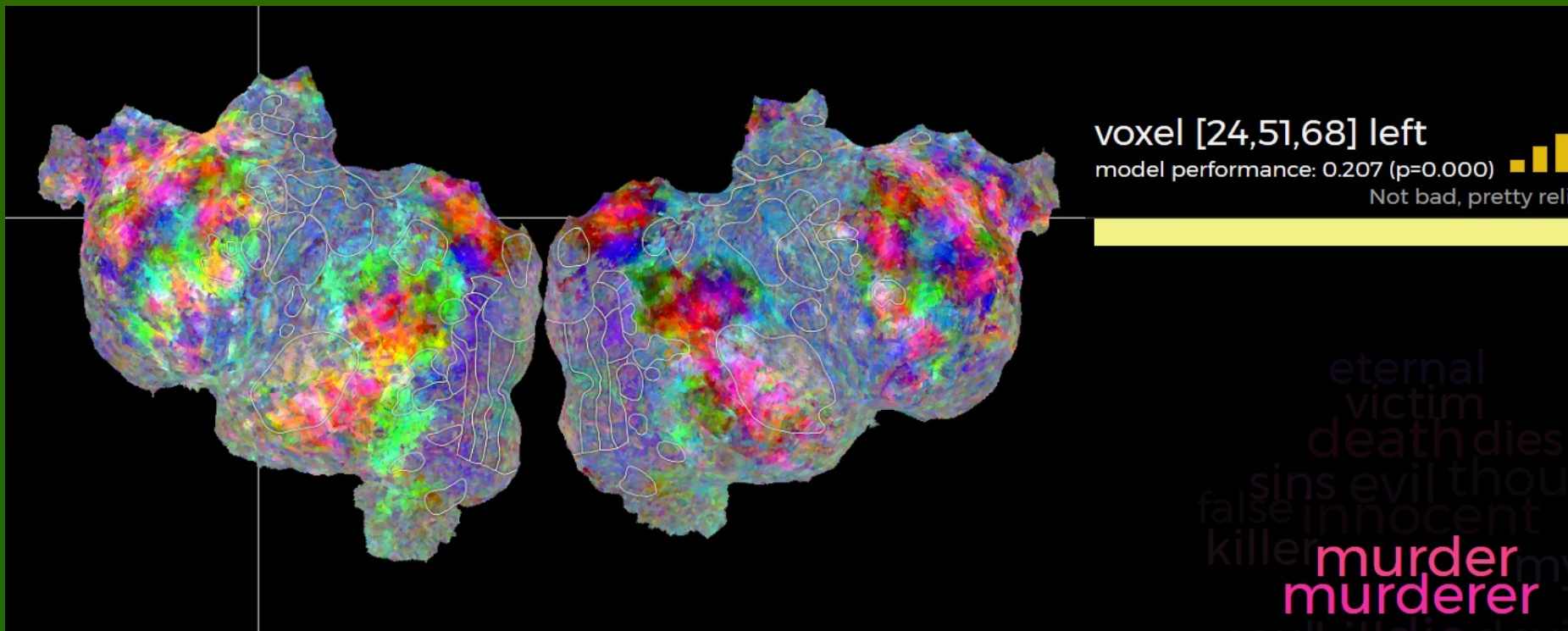


Aktywacja pojęć prowadzi do aktywacji określonych struktur mózgu.
 Każda ze struktur uczestniczy w semantycznej interpretacji wielu pojęć.



Aktywacja pojęć prowadzi do aktywacji określonych struktur mózgu. Każda ze struktur uczestniczy w semantycznej interpretacji wielu pojęć.

Jak wyglądają pojęcia w mózgu?



Z każdym pojęciem związany jest rozkład aktywacji wielu struktur mózgu uczestniczących w semantycznej interpretacji pojęć, odwołujący się do percepcji (kora zmysłowa), emocji, ruchu, form działania.

<http://gallantlab.org/huth2016/>

[krótki film](#)

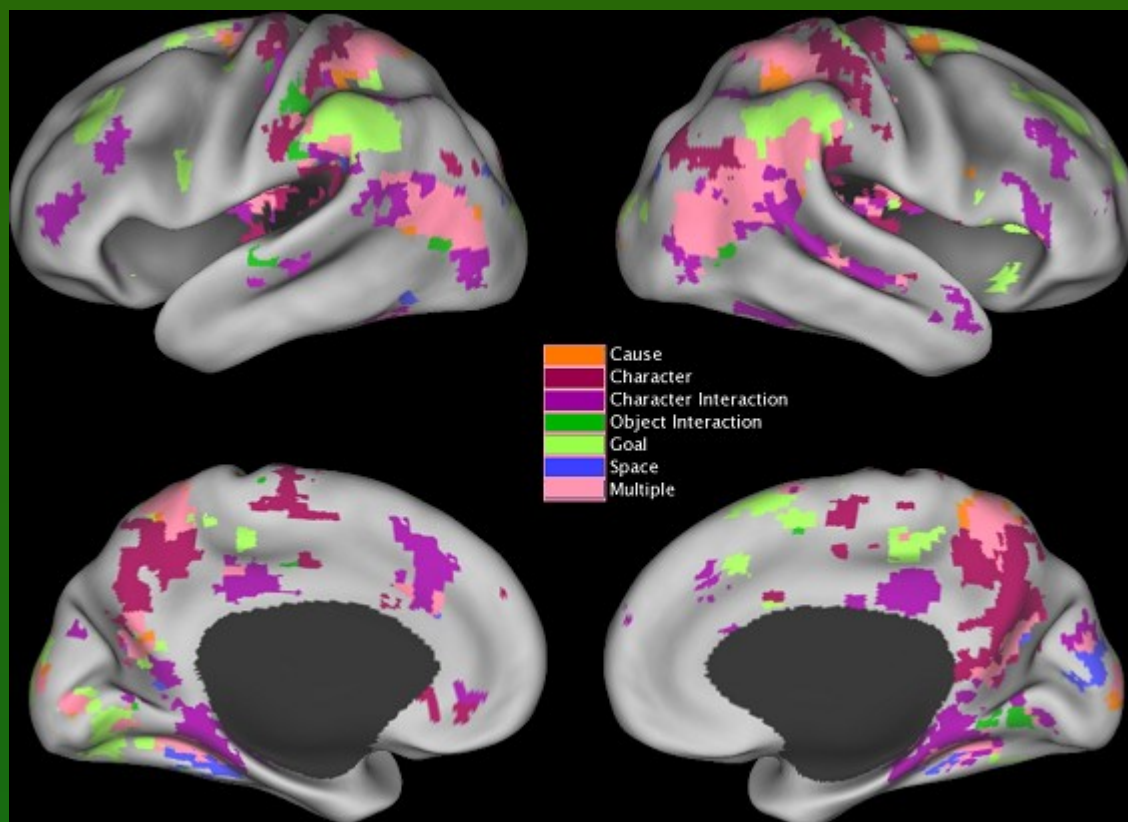
Jak to się zmienia w ASD?

Segmentacja doświadczenia

Świat naszych przeżyć jest sekwencją scen (Szekspir: „Cały świat to scena”. Stany przejściowe nie są postrzegane (J.M. Zacks, et al. The brain's cutting-room floor: segmentation of narrative cinema. 2010).

Automatyczna segmentacja doświadczenia to podstawa percepcji, ułatwiająca planowanie, zapamiętywanie, łączenie informacji.

Przejścia pomiędzy segmentami wynikają z obserwacji istotnych zmian sytuacji, pojawienia się postaci, ich interakcji, miejsca, celów, jak na filmie.



Modele komputerowe

Modele proste i bardziej złożone.

- Minimalny model wymaga 3 typów kanałów jonowych.

Model przenoszenia uwagi:

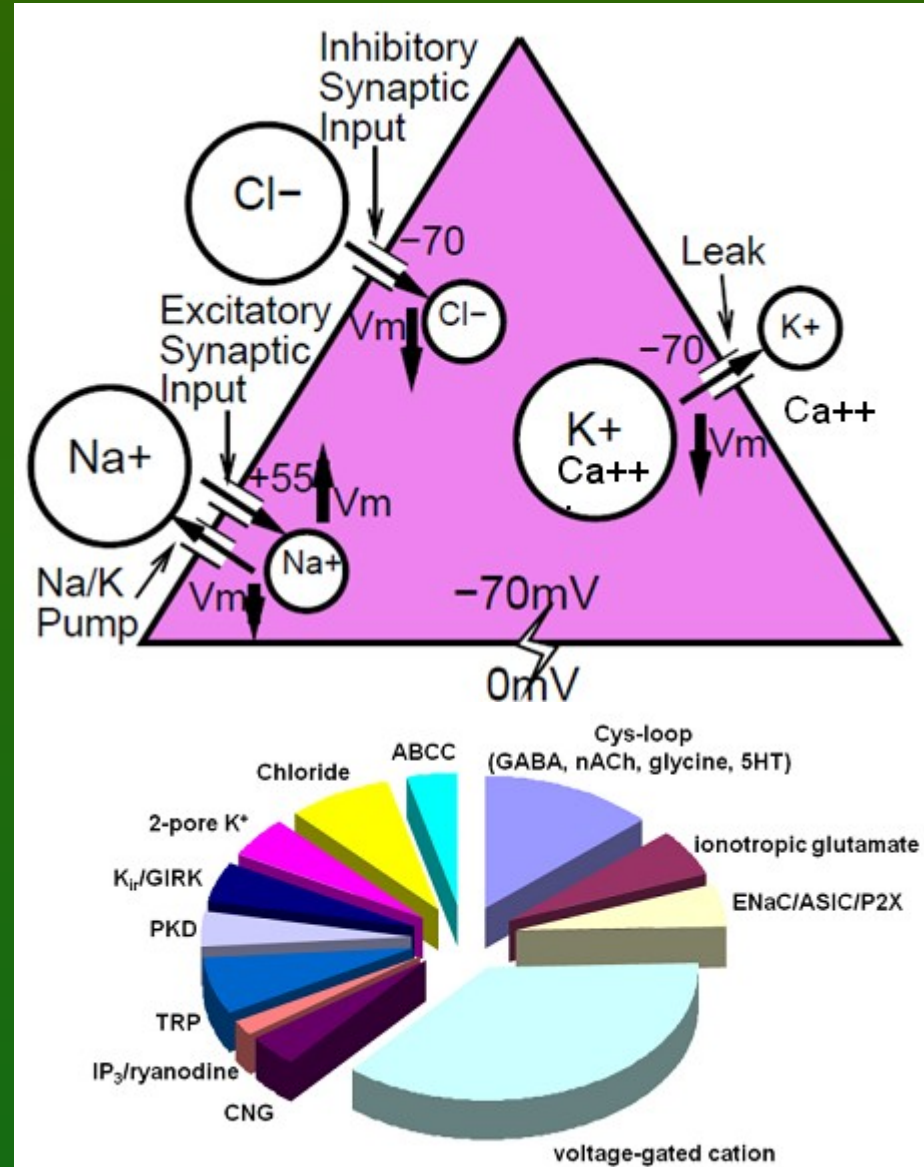
- Model Posner uwagi przestrzennej.
- Model przenoszenia uwagi wzrokowej pomiędzy dwoma obiektami.

Model skojarzeń pojęciowych:

- Sekwencje spontanicznych myśli.

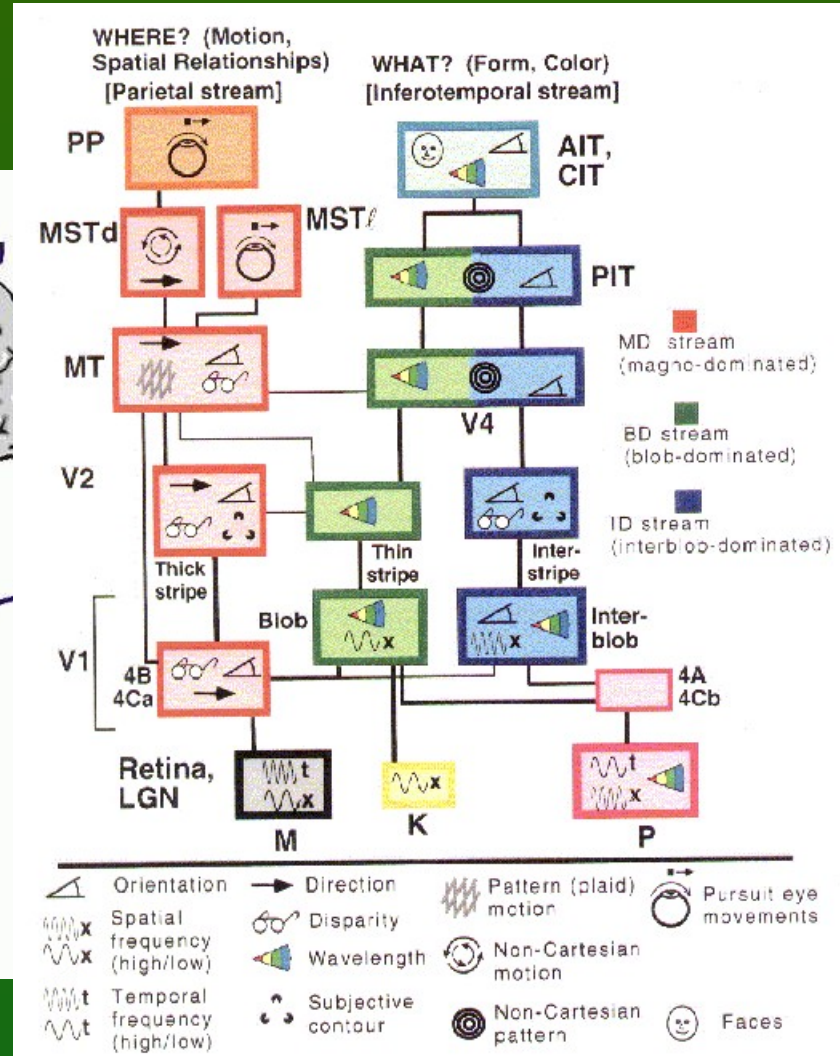
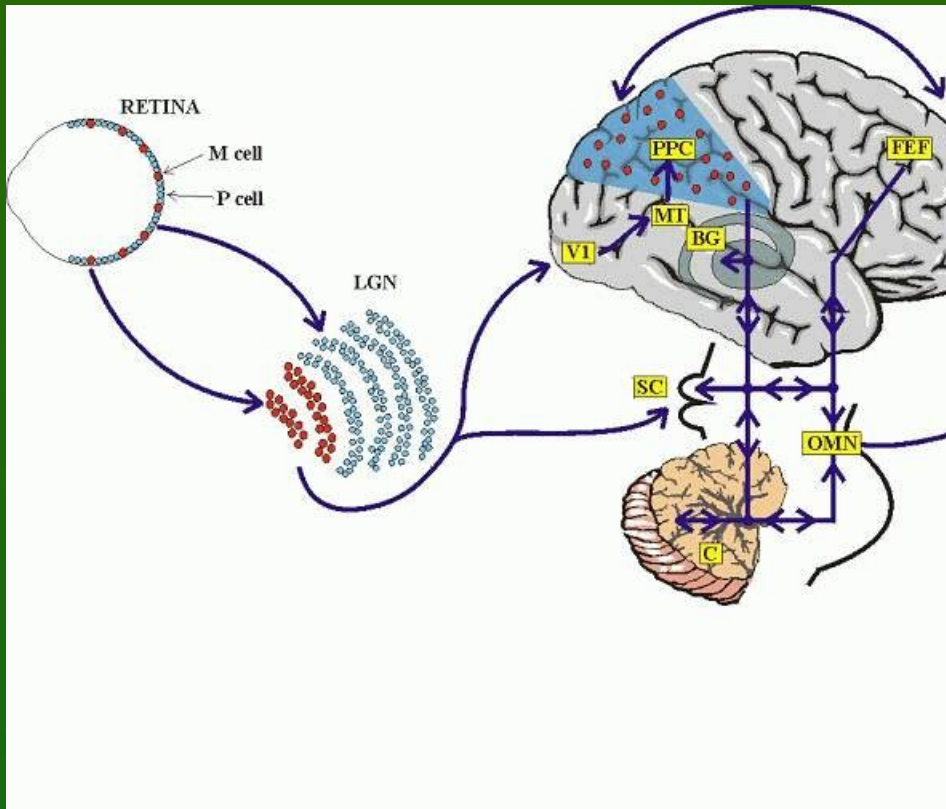
Kontrola przepływu jonów wapnia w komórkach, gromadzącego się powoli w czasie ich aktywacji.

Rola kanałów upływu, np. 2-pore K^+ , relacje z białkami/genami.



Wzrok

- Od siatkówki przez LGN (ciało kolankowate boczne) informacja dochodzi do pierwotnej kory wzrokowej V1 i szlaku grzbietowego i brzuszego.



Rozpoznawanie dwóch obiektów

Model uwzględnia LGN, V1, V2, V4/IT, V5/MT. Siatkówka => LGN
przesyła dwa wzorce.

Połączenia warstw:

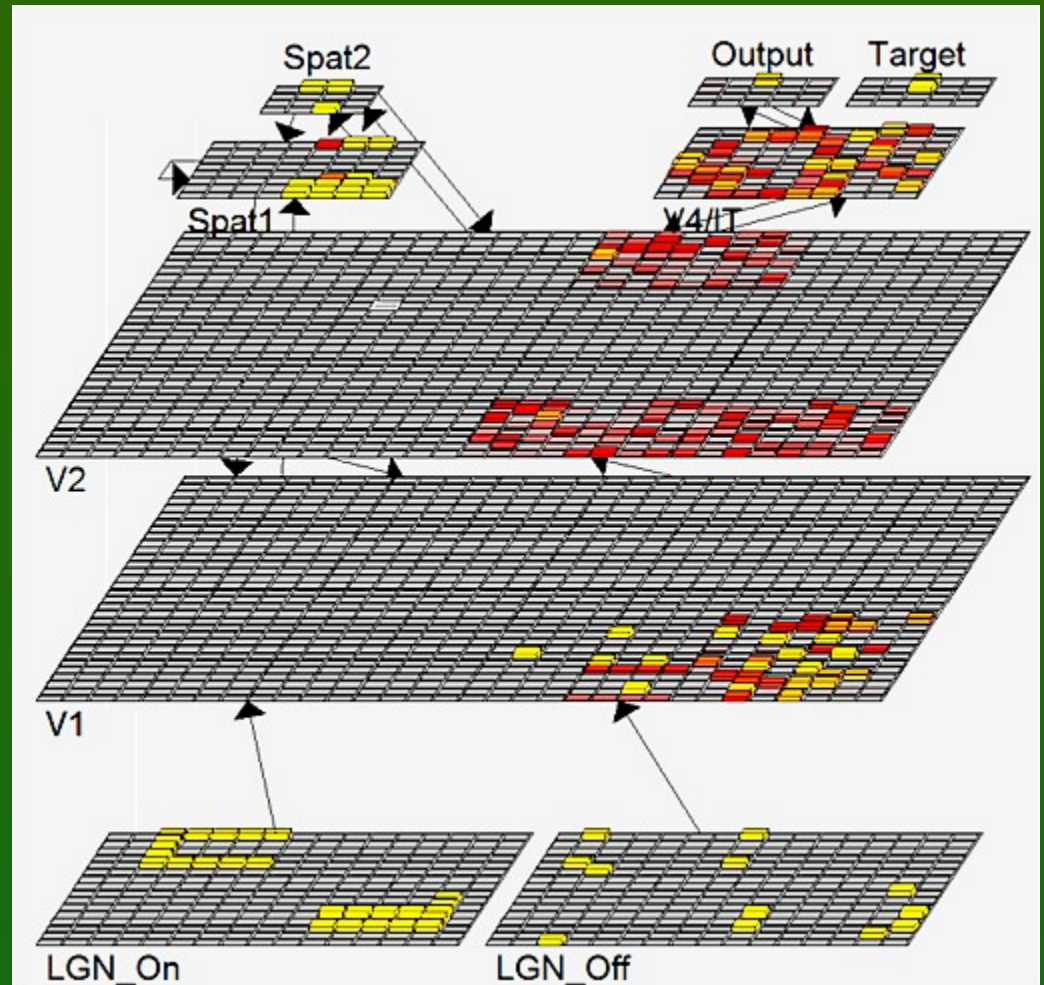
Spat1 \Leftrightarrow V2, Spat 2

Spat1 \Leftrightarrow V2, Spat 2

Spat2 \Leftrightarrow V2.

Spat1 ma wewnętrzne
sprężenie zwrotne i
hamowanie, skupia się na
jednym obiekcie.

W normalnej sytuacji neurony
po krótkim czasie przestają się
synchronizować i
synchronizują na drugim
obiekcie = przesunięcie uwagi.



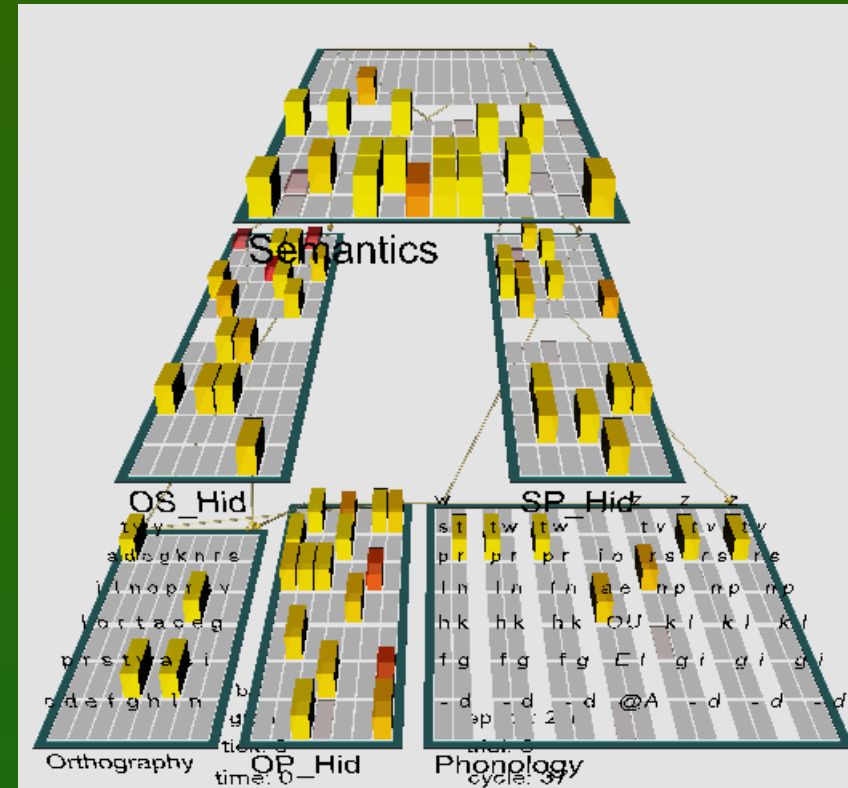
Model czytania



Aisa, B., Mingus, B., and O'Reilly, R.
The emergent neural modeling
system. *Neural Networks*,
21, 1045-1212, 2008.

Uwzględnia warstwy ortograficzną,
fonologiczną i semantyczną, w której
jest 140 neuronów reprezentujących
mikrocechy zapamiętanych pojęć.

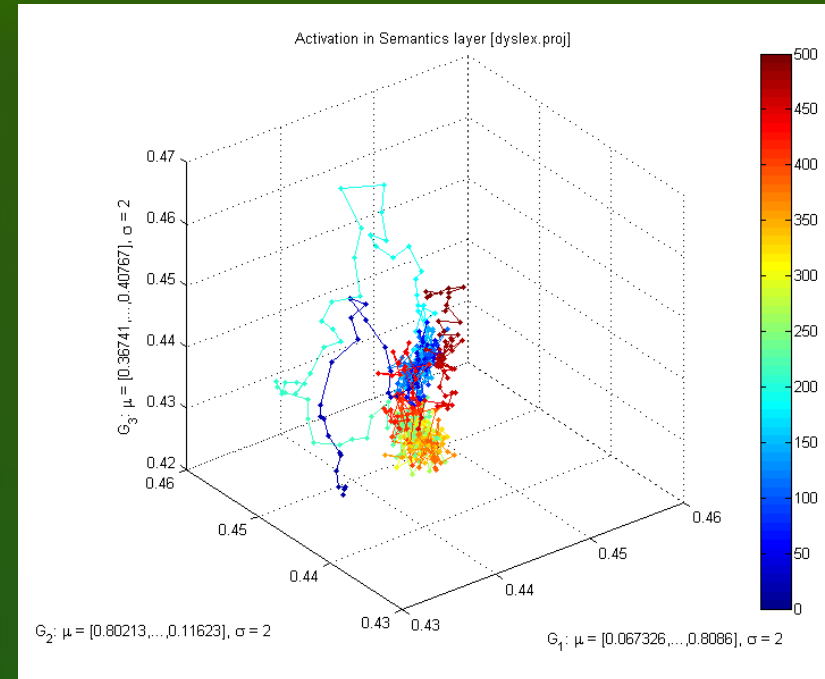
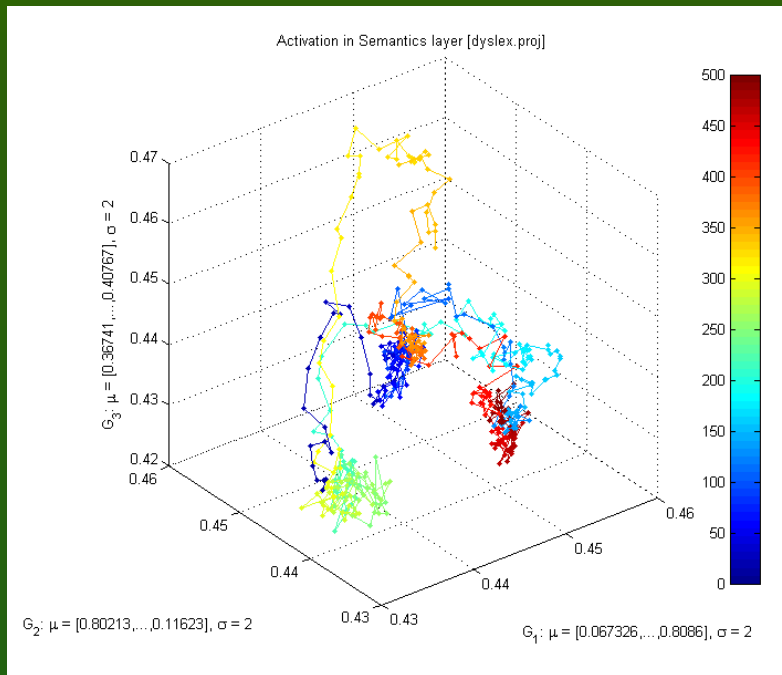
Pomiędzy tymi trzema warstwami są
dodatkowe warstwy przetwarzające.



Uczenie: mapowanie aktywności jednej warstwy na pozostałe dwie.

Konfiguracja końcowa fluktuuje wokół rozkładu (atraktora) reprezentującego
nazwę (ortografia, fonologia) lub sens słowa.

Typowa trajektoria - ASD



Zaczynamy od jakiegoś słowa, trajektoria (rozkład aktywacji 140 jednostek semantycznej warstwy) po krótkim czasie zdąża do następnego, w każdym kwazi-stabilnym rozkładzie zostaje tak długo by można je było rozpoznać i utworzyć nowe skojarzenia. W przypadku ASD przeniesienie uwagi trwa to dużo dłużej, analiza każdego bodźca może być bardzo szczegółowa. Mniej myśli \Leftrightarrow słabsze odległe połączenia.

Hiperszczegółowa pamięć

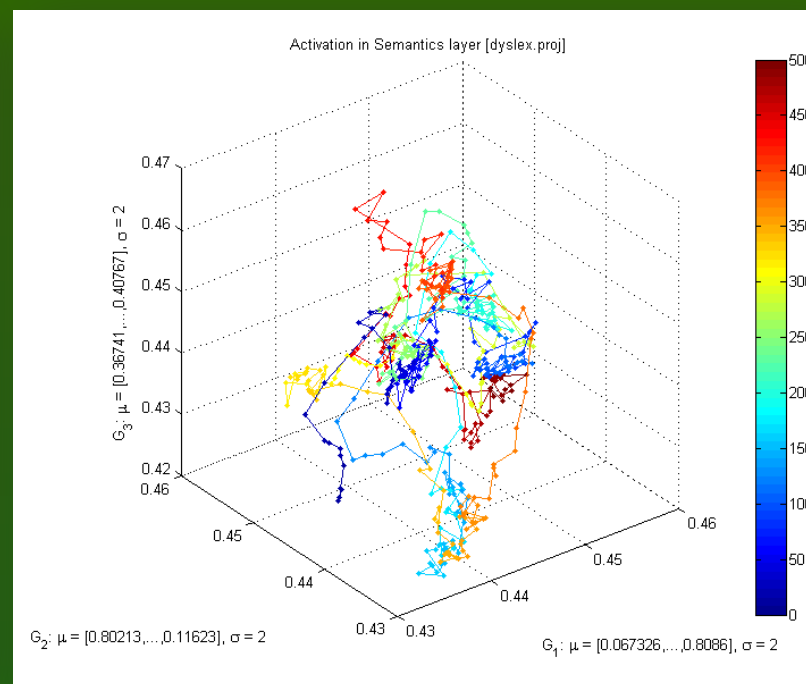
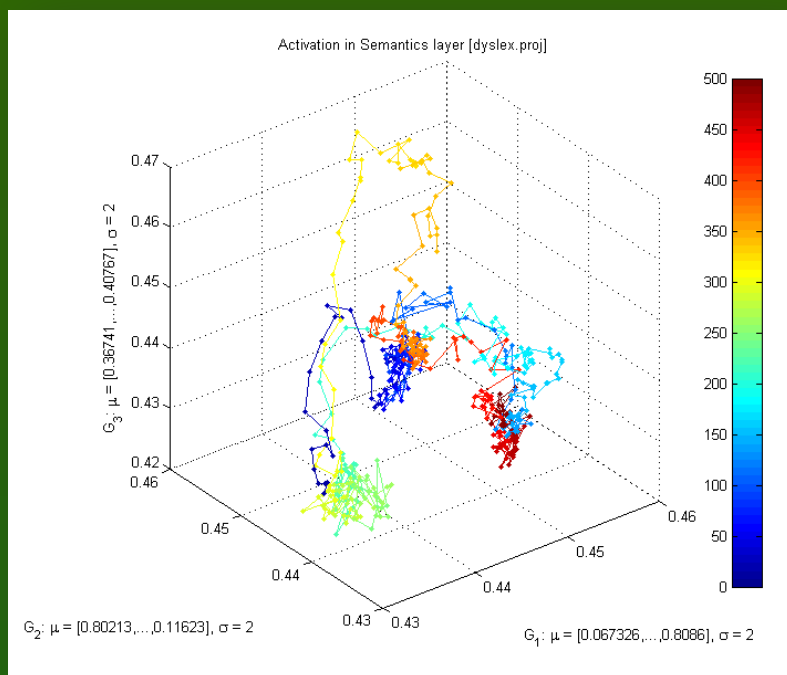


Steven Wiltshire,

<http://www.stephenwiltshire.co.uk>

Grandin Temple, Thinking in pictures and
Other Reports from My Life with Autism
(Vintage Books, 1996)

Typowa trajektoria - ADHD

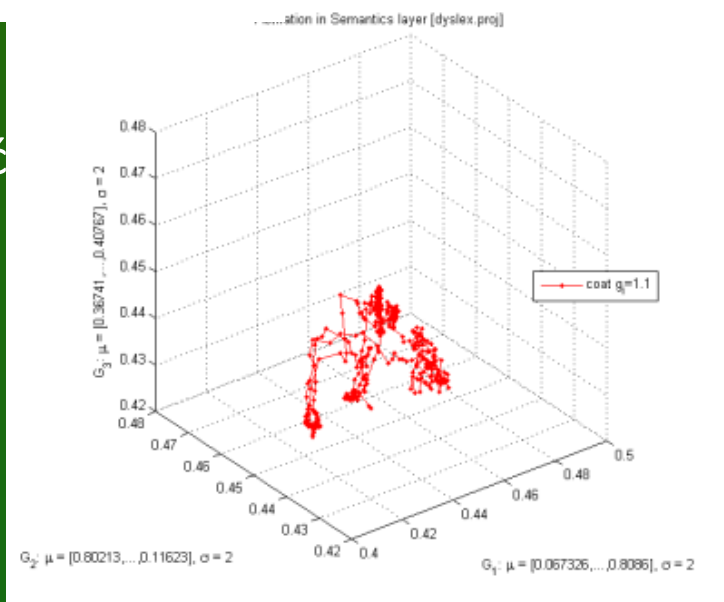
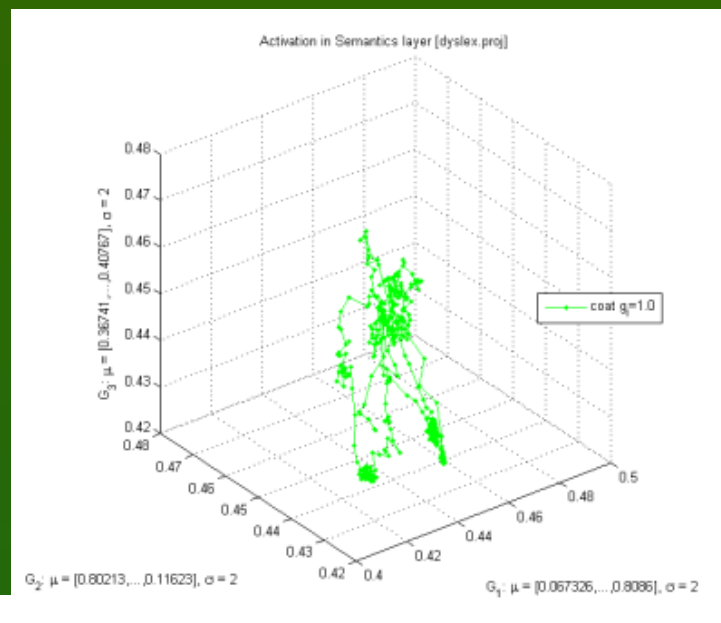
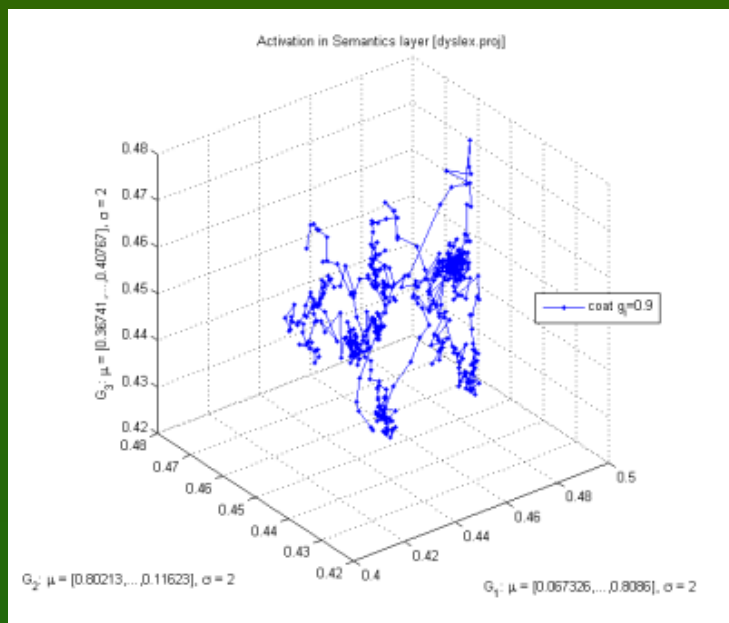


ADHD: dużo więcej i krócej trwających aktywacji wzorców, „ulotne” stany.

ADHD: kanały upływu zbyt otwarte, szybka depolaryzacja neuronów, krótki czas kwazistabilnych stanów atraktorowych.

ASD: kanały upływu zbyt zamknięte, wolna depolaryzacja neuronów, długi czas kwazistabilnych stanów atraktorowych.

Hamowanie



Wiele efektów może spowodować podobne objawy, np. zbytnią aktywność interneuronów hamujących.

Silne hamowanie, nic nie pojawia się w głowie ...



Kilka spekulacji



Kluczowe jest sprawne przenoszenie uwagi, które może ulec zaburzeniu z wielu przyczyn na poziomie komórkowym.

1. Głębokie i silne atraktory mogą spowolnić zmiany wzorców aktywacji a nawet uwięzić dynamikę procesu; wystarczą do tego kanały upływu.

To wyjaśnia hiperspecyficzną pamięć w ASD, skupienie na szczegółach, trudności w generalizacji postrzeganych bodźców, jednej perspektywy. Efekty gorączki osłabiają objawy ASD, pomagają w przenoszeniu uwagi.

2. Efekty akomodacji: napięciowo-zależne kanały K^+ (~40 typów) mogą zbyt wolno wywoływać depolaryzację, więc trudno jest przenieść uwagę.

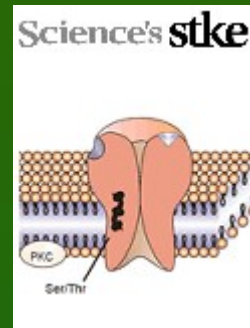
Efekty spowolnienia przenoszenie uwagi to zmniejszona ilość myśli i skojarzeń, obszary, które rzadziej ze sobą współpracują (synchronizują swoją aktywność) nie rozwiną między sobą odpowiednio silnych połączeń.

Jeśli to jest mechanizm odpowiedzialny za ASD to większość teorii myli objawy z przyczynami. Czego się możemy spodziewać?

Konsekwencje

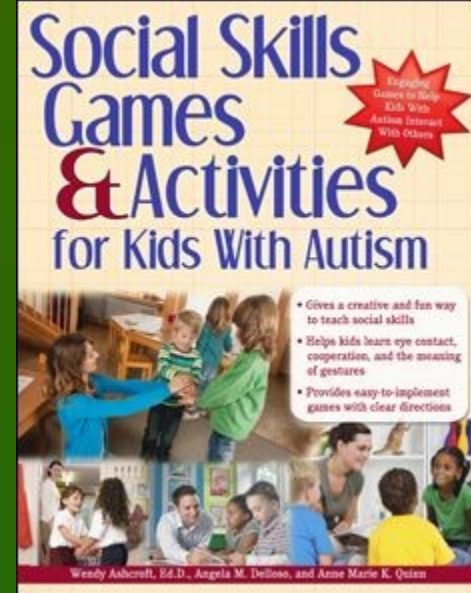
Wiele mutacji i zaburzeń na poziomie molekularnym może dać podobne objawy. Jest to problem, bo uśredniamy wyniki w zróżnicowanych grupach.

- Prosty podstawowy mechanizm na poziomie komórkowym pokazuje jak różne mogą być wynikające stąd zaburzenia.
- Pojedyncze geny niewiele zmieniają bo neurony są skomplikowane: można się spodziewać bardzo słabych korelacji mutacje-ASD.
- Konieczna jest lepsza diagnostyka (fenomika) na poziomie budowy neuronów! Zmutowane geny i białka tworzą dysfunkcyjne neurony.
- Bez tego farmakologia nie zrobi postępów. Leki pobudzające stosowane w ADHD, takie jak Methylphenidate, Atomoxetine działają również w ASD – pobudzanie neuronów pomaga im prawidłowo działać!
- Mechanizmy uwagowe są bardzo ważne; ruch, szybkie zmiany akustyczne jak i wizualne, muzyka, generalizacja bodźców, mogą usprawnić mechanizmy przenoszenia uwagi i pomóc wzmocnić rozległe sieci.

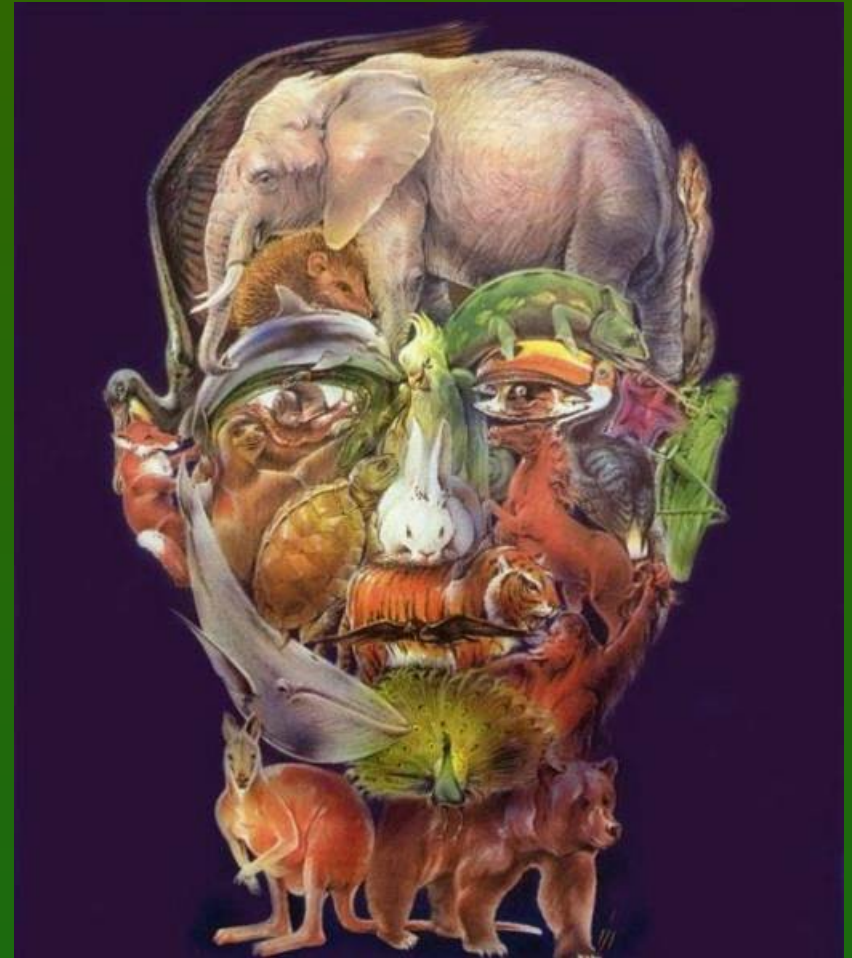
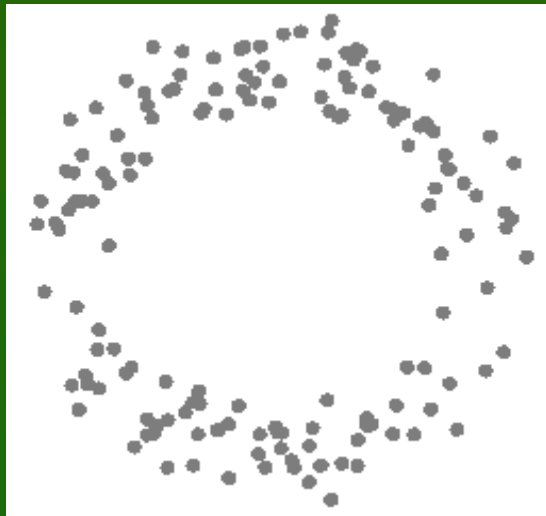


Co możemy zrobić?

- Badać efekty terapii na poziomie zmian w mózgu, mierzonych przy pomocy EEG/ERP, fMRI, konektomu.
- Tworzyć aplikacje wspomagające rozwój, np. zachęcać do kierowania wzroku tam, gdzie robią to typowe dzieci, usprawnić mechanizmy przenoszenia uwagi, pomóc wzmocnić synchronizację rozległych sieci.
- Wykorzystać wirtualną rzeczywistość w terapii.
- Jest wiele [gier dla dzieci z autyzmem](#), warto przeprowadzić ich ocenę i zbadać możliwości indywidualnego dopasowania do konkretnej osoby.
- Jest kilka firm zajmujących się rozwojem „poważnych gier” (serious games), np. [AKILI Interactive](#), współpracujących z uczelniami i organizacjami; pierwsze wyniki ewaluacji z dziećmi z specyficznymi zaburzeniami integracji sensorycznej wypadły dobrze ([Anguera i inn. PLoS ONE 4/2017](#)).



Dziękuję za
synchronizację
neuronów



Google: W. Duch
=> referaty, publikacje, notatki ...

