



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES  
MAGNETOENCEFALOGRÁFICAS EN  
PACIENTES CON TRASTORNOS DEL  
ESPECTRO AUTISTA**

**MONTSERRAT PALAU I BADUELL**

**2017**



**ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES  
MAGNETOENCEFALOGRÁFICAS EN  
PACIENTES CON TRASTORNOS DEL  
ESPECTRO AUTISTA**

Tesis Doctoral presentada por

**Montserrat Palau i Baduell**

para obtener el Grado de Doctor en Neurociencias

Directores:

**Dr. Tomás Ortiz Alonso**  
**Dr. Albert Fernández Teruel**

**2017**



**ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES  
MAGNETOENCEFALOGRÁFICAS EN PACIENTES CON  
TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA**

Tesis Doctoral presentada por

**Montserrat Palau i Baduell**

para obtener el Grado de Doctor en Neurociencias

Directores:

**Dr. Tomás Ortiz Alonso**  
**Dr. Albert Fernández Teruel**

**Programa de Doctorado en Neurociencias**  
**Institut de Neurociències**  
**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Dr. Tomás Ortiz Alonso    Dr. Albert Fernández Teruel    Montserrat Palau i Baduell**

**2017**



A la memoria del Dr. José Antonio Muñoz Yunta,

“La investigación científica constituye, a mi sentir, la más grandiosa y noble aspiración que el hombre puede tener sobre la tierra, porque es la única que se halla impregnada por el perfume del amor y la caridad universales.

El sabio lucha, en beneficio de la humanidad entera, para aumentar y dignificar la vida, para ahorrar el esfuerzo humano, para acallar el dolor, para retardar y dulcificar la muerte; su triunfo es para la humanidad; su estatua se alza sobre el pedestal del amor, y su gloria desafía los ultrajes del tiempo.”

Santiago Ramón y Cajal  
El Sabio y el Héroe

Al lado del Dr. Muñoz Yunta empecé a conocer, investigar y a “querer” el autismo. Su inacabable entusiasmo y su plena vocación permitieron contagiarme poco a poco de su curiosidad científica en el campo del autismo que todavía continúa. Esta tesis es un homenaje a la continuidad de sus grandes enseñanzas y a la perduración de su magnífico legado.

Con toda mi gratitud y admiración,

Montserrat





A Toni,

Tu voz, tu sonrisa y tu amor estarán por siempre conmigo.  
Nunca se apagarán.



## AGRACEDIMIENTOS

Después de un largo y duro camino, esta tesis llega a su fin. Este largo camino lo marcaron importantísimas pérdidas que han sacudido mi vida personal y profesional, y que han causado su dilatación en el tiempo.

A pesar de la tristeza y las ausencias, la vida ha puesto en mi camino grandes personas que me han ayudado con su gran generosidad, apoyo y entrega, en especial los doctores Tomás Ortiz Alonso y Albert Fernández Teruel, para conseguir que esta tesis sea una realidad, y de esta manera rendir un sentido homenaje a las personas que iniciaron esta tesis conmigo y que ahora no están para verla acabada. Aunque constantemente han permanecido en mi recuerdo.

En primer lugar, mi profundo agradecimiento a los doctores Tomás Ortiz Alonso y Albert Fernández Teruel, que han codirigido esta tesis. Sin vosotros no lo hubiera conseguido, sois unos excelentes científicos y mejores personas.

Gracias Tomás por tu confianza e importante apoyo para continuar la tesis en un momento muy difícil, no dejarme abandonar y guiarme durante el desarrollo de la tesis. Gracias Albert por tu gran entrega, plena dedicación, así como tu extraordinaria ayuda y orientación durante la realización y redacción de la tesis.

Gracias a los doctores Torrubia, Pallarés y Soriano, miembros de la comisión de seguimiento, por sus constructivas aportaciones en los distintos años académicos evaluados.

Gracias a los miembros del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal por su hospitalidad y a Ignasi Oliveras por su ayuda con el análisis estadístico.

Gracias a todo el equipo de COADI (Centro de Orientación, Asistencia y Desarrollo Integral) y en especial a Berta Salvadó por su incalculable ayuda y su profunda amistad.

A mi familia, mis padres y mi hermano, gracias por su apoyo incondicional y sus ánimos para seguir siempre hacia delante y no dejarme desfallecer en el camino.

A los niños y niñas con autismo, que ya formáis parte de mi vida. Gracias por enseñarme cada día.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	iii
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	v
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. Evolución histórica de los trastornos del espectro autista .....	1
2. Clasificación de los trastornos del espectro autista .....	4
3. Epidemiología de los trastornos del espectro autista.....	9
4. Neuropatología en los trastornos del espectro autista.....	13
4.1. Sistema límbico, cerebelo y corteza cerebral.....	13
4.2. Volumen cerebral.....	14
4.3. Densidad de las espinas dendríticas.....	15
4.4. Minicolumnas .....	16
5. Neuroimagen en los trastornos del espectro autista.....	17
5.1. Neuroimagen estructural.....	17
5.1.1. Estudios con resonancia magnética estructural.....	17
5.1.2. Estudios con morfometría basada en vóxel.....	19
5.1.3. Estudios del grosor cortical.....	19
5.1.4. Estudios con tensor de difusión.....	20
5.2. Neuroimagen funcional.....	21
5.2.1. Estudios con resonancia magnética con espectroscopía .....	21
5.2.2. Estudios con tomografía por emisión de fotón único.....	22
5.2.3. Estudios con tomografía por emisión de positrones .....	22
5.2.4. Estudios con resonancia magnética funcional.....	23
6. Electroencefalografía en los trastornos del espectro autista .....	25
6.1. El electroencefalograma. Actividad EEG .....	25
6.2. Alteraciones no epileptiformes de la actividad EEG en los trastornos del espectro autista .....	30
6.2.1. Espectro de potencia ( <i>spectral power</i> ).....	30
6.2.2. Asimetría .....	31

6.2.3. Coherencia.....	31
6.2.4. Supresión del ritmo mu .....	32
7. Epilepsia y actividad EEG epileptiforme en los trastornos del espectro autista .....	33
7.1. Epileptogénesis .....	33
7.2. Primeros hallazgos y evolución de la relación entre epilepsia y trastornos del espectro autista.....	35
7.3. Frecuencia y tipos de epilepsia y actividad EEG epileptiforme en los trastornos del espectro autista.....	36
7.4. Relación de la epilepsia y la actividad EEG epileptiforme con los trastornos del espectro autista.....	41
8. Magnetoencefalografía en los trastornos del espectro autista .....	45
8.1. La magnetoencefalografía.....	45
8.1.1. Instrumentación.....	46
8.1.2. Ventajas e inconvenientes de la MEG respecto al EEG .....	47
8.2. Detección de la actividad magnética cerebral.....	48
8.3. Registro de la actividad magnética cerebral .....	49
8.4. Estudios de magnetoencefalografía en los trastornos del espectro autista .....	51
8.4.1. Detección y localización de actividad epileptiforme .....	52
8.4.2. Estudio del procesamiento neural auditivo .....	53
9. Estudio de las áreas perisilvianas en los trastornos del espectro autista .....	54
10. Justificación.....	61
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
1. Hipótesis .....	63
2. Objetivos.....	64
2.1. Objetivo general.....	64
2.2. Objetivos específicos .....	64
<b>PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>65</b>
1. Diseño de la investigación clínica .....	65
2. Pacientes .....	65
2.1. Muestra de estudio .....	65
2.2. Criterios de inclusión .....	66
2.3. Criterios de exclusión .....	67

3. Procedimiento .....	67
3.1. Anamnesis y diagnóstico clínico .....	67
3.2. Estudio neuropsicológico.....	67
3.3. Resonancia magnética cerebral 3D.....	68
3.4. Magnetoencefalografía .....	69
3.4.1. Posición de la cabeza y digitalización.....	69
3.4.2. Adquisición de la señal .....	70
3.4.3. Análisis de la señal.....	71
3.4.4. Cálculo de los dipolos y localización de las fuentes magnéticas.....	72
4. Método estadístico.....	75
4.1. Diseño de la base de datos .....	75
4.2. Análisis estadístico de los datos.....	75
<b>RESULTADOS</b> .....	77
1. Aspectos descriptivos de la muestra.....	77
2. Presencia de actividad epileptiforme cerebral .....	79
3. Dipolos por minuto y por áreas en el total de la muestra (N=68) .....	82
4. Dipolos por minuto y por áreas en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (N=48).....	86
5. Localización y cuantificación de la actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas en el total de la muestra (N=68).....	90
6. Localización y cuantificación de la actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (N=48) .....	95
7. Análisis discriminante .....	100
8. Efecto de la epilepsia en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en el total de la muestra (N=68).....	100
9. Efecto de la epilepsia en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (N=48).....	101
10. Efecto del género en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en el total de la muestra.....	102
11. Efecto del género en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG .....	104
12. Correlaciones entre la edad de los pacientes y la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales.....	106



<b>DISCUSIÓN</b> .....	107
1. Presencia de actividad epileptiforme cerebral .....	107
1.1. ¿Por qué la MEG muestra mayor sensibilidad para detectar actividad epileptiforme que el EEG? .....	110
1.1.1. Geometría de la corteza cerebral, orientación y profundidad de las fuentes neurales .....	111
1.1.2. Relación señal/ruido .....	112
1.1.3. Conductividad de los tejidos .....	113
1.1.4. Resolución espacial .....	113
1.2. Sensibilidad de la MEG en estudios de epilepsia .....	113
1.2.1. Sensibilidad de la MEG en estudios de epilepsia pediátricos .....	115
1.3. Factores asociados a los trastornos del espectro autista que pueden contribuir a la presencia de actividad epileptiforme .....	117
1.3.1. Trastorno del espectro autista primario vs. trastorno del espectro autista regresivo .....	118
1.3.2. Crisis subclínicas .....	120
1.3.3. Sueño .....	121
2. Diferencias en la cantidad de dipolos por minuto en las áreas perisilvianas y no persilvianas .....	122
2.1. Distinto perfil regional de actividad epileptiforme en las distintas categorías diagnósticas incluídas en los TEA .....	126
2.2. Presencia de actividad epileptiforme en las áreas cerebrales implicadas en el fenotipo clínico de los TEA .....	128
2.3. Estudios comparativos entre trastorno autista y síndrome de Asperger .....	130
3. Localización de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas .....	136
3.1. Uso de la MEG para el estudio de la actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas .....	138
3.2. Otras alteraciones descritas en la región perisilviana frontal en el trastorno autista .....	141
3.2.1. Alteraciones estructurales .....	141
3.2.1.1. Volumen de sustancia gris y grosor cortical .....	141
3.2.1.2. Patrón cortical de surcos. Patrón de girificación .....	142

3.2.1.3. Asimetría inversa.....	143
3.2.2. Alteraciones funcionales .....	143
3.2.3. Alteraciones de la conectividad neural .....	144
3.2.3.1. Subconectividad estructural .....	144
3.2.3.2. Subconectividad funcional .....	145
4. Aportación de los presentes resultados al conocimiento neurobiológico de los trastornos del espectro autista.....	146
<b>CONCLUSIONES</b> .....	149
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	151



## RESUMEN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo caracterizados por una alteración de la interacción social, el lenguaje y las habilidades comunicativas, así como la presencia de conductas repetitivas y estereotipadas e intereses restrictivos. Los TEA se asocian a una mayor prevalencia de epilepsia y actividad epileptiforme cerebral. Muchos niños con TEA presentan actividad epileptiforme sin crisis epilépticas clínicas. La importancia clínica de dicha actividad epileptiforme es controvertida. El objetivo de esta tesis fue investigar la actividad epileptiforme mediante magnetoencefalografía (MEG) en niños con TEA idiopático.

Sesenta y ocho niños diagnosticados con TEA idiopático fueron estudiados mediante MEG. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según los criterios DSM-IV-TR e ICD-10: un grupo de 41 niños con trastorno autista y un grupo combinado de 27 niños con síndrome de Asperger y niños con trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE). Se realizaron estudios de neuroimagen con resonancia magnética (RM) y registro simultáneo MEG-EEG (electroencefalograma) a todos los niños. Las fuentes de actividad epileptiforme MEG se localizaron en la RM utilizando un modelo de dipolo único. La cuantificación de la actividad epileptiforme detectada en las áreas cerebrales (perisilvianas y no perisilvianas) fue en dipolos por minuto (d/m).

La sensibilidad de la MEG para la detección de actividad epileptiforme fue significativamente mayor que en el registro EEG en los niños con TEA. La cantidad de actividad epileptiforme (d/m) en las áreas no perisilvianas fue significativamente mayor en el grupo combinado de niños con síndrome de Asperger y TGD-NE. Por otra parte, tanto la cantidad de actividad epileptiforme perisilviana relativa (% actividad epileptiforme perisilviana respecto al total de actividad epileptiforme en todo el cerebro) como la cantidad de d/m en la región perisilviana frontal fueron significativamente mayores en el grupo de niños con trastorno autista.

Tanto la cantidad de actividad epileptiforme como su localización en las áreas perisilvianas y no perisilvianas difirieron significativamente entre las categorías diagnósticas de los TEA. Estas diferencias podrían explicarse por la heterogeneidad en el fenotipo cognitivo y conductual de los niños con TEA.



## ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders characterized by impairment of social interaction, language and communication skills, as well as repetitive and stereotyped behaviors and restriction of interests. ASD are associated with an increased prevalence of epilepsy and brain epileptiform activity. Many children with ASD have epileptiform activity without clinical seizures. The clinical significance of epileptiform activity in children with ASD is controversial. The aim of the present thesis was to investigate epileptiform activity by using magnetoencephalography (MEG) in children with idiopathic ASD.

Sixty-eight children diagnosed with idiopathic ASD were studied by MEG. The patients were classified into two groups according DSM-IV-TR and ICD-10 criteria: a group of 41 children with autistic disorder and a combined group of 27 children with Asperger syndrome and children with pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). Neuroimaging studies using magnetic resonance images (MRI) and MEG-EEG (electroencephalography) simultaneous recording were performed in all children. MEG epileptiform activity sources were localized on MRI using a single dipole model. Quantification of epileptiform activity detected in the brain areas (perisylvian and non perisylvian areas) was by dipoles per minute (d/m).

The sensitivity of MEG for detection of epileptiform activity was significantly higher than EEG recording in children with ASD. The amount of epileptiform activity (d/m) in non perisylvian areas was significantly higher in the combined group of children with Asperger syndrome and PDD-NOS. Furthermore, both the amount of relative perisylvian epileptiform activity (% of perisylvian epileptiform activity with respect to total brain epileptiform activity) and amount d/m in frontal perisylvian region were significantly higher in children with autistic disorder.

Both the amount of epileptiform activity and its location in perisylvian and non perisylvian areas differed significantly by diagnostic categories of ASD. It is discussed whether differences in epileptiform activity by diagnostic categories of ASD could be explained by heterogeneity in cognitive and behavioral phenotype of ASD children.



## ABREVIATURAS

AAF: autismo de alto grado de funcionamiento

CI: cociente intelectual

d/m: dipolos por minuto

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (del inglés, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DTI: tensor de difusión (del inglés, *Diffusión Tensor Imaging*)

EEG: electroencefalograma

GABA: ácido gamma-aminobutírico

ICD: Clasificación internacional de enfermedades (del inglés, *International Classification of Diseases*)

MEG: magnetoencefalografía

MSI: imagen de fuente magnética (del inglés, *Magnetic Source Imaging*)

PET: tomografía por emisión de positrones (del inglés, *Positron Emission Tomography*)

RM: resonancia magnética

RMf: resonancia magnética funcional

SB: sustancia blanca

SG: sustancia gris

SNR: relación señal/ruido (del inglés, *signal-to-noise ratio*)

SPECT: tomografía por emisión de fotón único (del inglés, *Single-photon emission computed tomography*)

TEA: trastornos del espectro autista

TGD: trastorno generalizado del desarrollo

TGD-NE: trastorno generalizado del desarrollo no especificado





# INTRODUCCIÓN

*“Desde 1938, nos han llamado la atención varios niños cuyo cuadro difiere tanto y tan peculiarmente de cualquier otro conocido hasta el momento, que cada caso merece —y espero que recibirá con el tiempo— una consideración detallada de sus fascinantes peculiaridades.”* (Los trastornos autistas del contacto afectivo. Leo Kanner, 1943)

*“[...] los seres humanos excepcionales deben acceder a un tratamiento educativo excepcional que tome en consideración sus dificultades especiales.”* (La psicopatía autística en la niñez. Hans Asperger, 1944)

## 1. Evolución histórica de los trastornos del espectro autista

La primera descripción de autismo es desarrollada por Leo Kanner, psiquiatra austriaco que trabajaba en el Hospital Johns Hopkins (Baltimore, Estados Unidos), en 1943. En su artículo *Autistic disturbances of affective contact* (Los trastornos autistas del contacto afectivo), publicado en la revista *Nervous Child*, explica detalladamente las observaciones realizadas a once niños (ocho chicos y tres chicas) que comparten unas características conductuales peculiares, definiendo por primera vez el término «autismo infantil precoz» (*early infantile autism*) (Kanner, 1943). A principios de 1944, Hans Asperger, pediatra austriaco que trabaja en el Hospital Universitario Infantil de Viena, identifica un grupo de cuatro niños con características similares, utilizando el término «psicopatía autista» (*autistic psychopathy*). En su artículo *Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter* (La psicopatía autista en la niñez) describe sus propias observaciones y destaca las mismas características principales explicadas por Kanner (Asperger, 1944). Este trabajo es publicado en alemán hacia el final de la Segunda Guerra Mundial, y transcurre mucho tiempo hasta que apareciere en lengua inglesa.

El trabajo de Asperger es reconocido en 1981 a través de un artículo escrito por la psiquiatra británica Lorna Wing (Wing, 1981a). En este artículo, Wing emplea por primera vez el término “síndrome de Asperger”. Posteriormente, en 1991, Utha Frith traduce el trabajo de Asperger al inglés (Frith, 1991).

Las observaciones realizadas por Kanner y Asperger coinciden notablemente en muchos aspectos. Un aspecto destacable es la elección de la palabra autista para referirse a sus pacientes, lo cual refleja su misma idea de que la peculiaridad más definitoria del trastorno es la falta de contacto social. Ambos autores son los pioneros en el progreso del entendimiento de los trastornos del espectro autista.

Cabe señalar que Kanner y Asperger no son los primeros en observar estas conductas. En 1908, Theodore Heller describe seis niños de edades comprendidas entre 3 y 4 años con intrigante pérdida del lenguaje y de habilidades cognitivas, los cuales quedan severamente discapacitados con una sintomatología idéntica a la de los niños con autismo (Heller, 1908). Pocos años después, en 1911, Eugen Bleuler utiliza por primera vez el término «autismo» para describir la limitada habilidad de los pacientes con esquizofrenia para relacionarse con las otras personas y su retracción de la interacción social (Bleuler, 1911). De ahí, las palabras «autista» y «autismo», que provienen del término griego *autos*, que significa «sí mismo».

En su artículo *Autistic disturbances of affective contact*, Kanner destaca una serie de características comunes y esenciales en todos los niños que examina. Estas características conforman una patología no referida hasta ese momento. El autor afirma que la alteración fundamental, patognomónica, es la incapacidad que tienen estos niños para relacionarse de manera habitual con las personas y situaciones, desde el comienzo de su vida. Desde el principio existe una extrema soledad autista, los niños muestran una gran carencia de contacto afectivo hacia otras personas. También especifica la presencia de las siguientes características: un deseo obsesivo de invariancia ambiental, una marcada limitación en la variedad de las actividades espontáneas y repetitividad monótona; una memoria mecánica excelente o gran habilidad visuoespacial; hipersensibilidad a los estímulos; mutismo o lenguaje sin propósito comunicativo real; ecolalia demorada; fascinación por los objetos y destreza para manipularlos así como, una ausencia de rasgos físicos. Asimismo, recalca que el trastorno está presente desde el nacimiento, de esta manera lo manifiesta a modo de conclusión final en su artículo: “Por tanto, tenemos que suponer que estos niños han venido al mundo con la incapacidad innata para formar los lazos afectivos, biológicamente determinados, normales con otras personas, del mismo modo que otros niños nacen con otras deficiencias innatas, físicas o intelectuales [...]. Por el momento parece que tenemos ejemplos puros de *trastornos autistas innatos del contacto afectivo*.”

Tanto Kanner como Asperger creen que existe una alteración biológica fundamental desde el nacimiento. Además, ambos insisten en distinguir el autismo de la esquizofrenia infantil, en base a tres particularidades: la mejoría más que el deterioro de sus pacientes, la ausencia de alucinaciones y el hecho de que estos niños padecen el trastorno desde el nacimiento.

Años más tarde, Leon Eisemberg y Kanner revisaron el concepto original de autismo descrito por el mismo Kanner. Dichos autores concluyen que los síntomas esenciales del autismo son la ausencia de contacto afectivo y la existencia de conductas ritualistas y repetitivas (*"the presence of elaborately conceived rituals together with the characteristic aloneness serves to differentiate the autistic patient" [from severely retarded children], p. 5.*). Asimismo, valoran los otros síntomas como secundarios a estos dos, o como, no específicos del autismo (Eisemberg y Kanner, 1957).

Desde su descripción, muchas investigaciones se dirigen a buscar explicaciones de la causa del autismo. Una de las primeras que aparece es la «hipótesis psicogénica del autismo», desarrollada por René Spitz en 1945. Conjetura con fuerte influencia psicoanalista, en la cual se culpa a los padres de la enfermedad de sus hijos (Spitz, 1945). En la misma línea, la «teoría de las madres nevera» desarrollada por Bruno Bettelheim, propone la frialdad afectiva de las madres como causante del autismo (Bettelheim, 1967). Posteriormente estas teorías psicoanalíticas se descartan, a medida que se demuestra su falta de justificación experimental.

A lo largo de la década de 1970, se demuestran las primeras evidencias claras de la asociación del autismo con trastornos neurobiológicos. En distintos trabajos se observa que una proporción significativa de niños con autismo desarrollan epilepsia (Schain y Yannet, 1960; Deykin y MacMahon, 1979), asimismo se detecta que los niños nacidos de la epidemia de rubéola de 1964 tienen un alto riesgo de padecer autismo (Chess, 1977) y se señala que las características familiares de los padres de niños con autismo son iguales a las de padres de niños sanos y de niños con otra discapacidad (DeMyer et al., 1972; Cantwell et al., 1979).

En 1978, Michael Rutter sugiere añadir a las características esenciales del autismo enumeradas por Eisemberg y Kanner, otras dos: por un lado, las alteraciones del

lenguaje y la comunicación, y por otro, que el cuadro clínico debe aparecer antes de los 30 meses de edad (Rutter, 1978).

En las décadas posteriores, el diagnóstico de autismo se realiza en base a tres alteraciones nucleares de la conducta conocidas como la tríada de Wing y Gould. Dicha tríada consiste en la alteración cualitativa de la interacción social recíproca, la alteración cualitativa de la comunicación, el lenguaje y la actividad imaginativa, así como, un repertorio de actividades e intereses repetitivo, restrictivo y estereotipado (Wing, 1981b; Wing y Gould, 1979). Cada elemento de la tríada tiene una gran variedad de manifestaciones, así que el autismo puede mostrarse de manera heterogénea. En consecuencia, Lorna Wing introduce el concepto de «espectro» de alteraciones para reflejar la idea de que existe una amplia gama de manifestaciones de este trastorno, realizando el sentido dimensional de continuo. La entidad «trastornos del espectro autista» implica un continuo de alteraciones en cada uno de los tres dominios afectados (Wing, 1997).

A pesar de las importantes aportaciones al estudio neurobiológico de los trastornos del espectro autista (TEA) y a los infructíferos esfuerzos por hallar un marcador biológico, el diagnóstico de los TEA es clínico. En este sentido, incrementa el desarrollo y uso de pruebas y escalas específicas y estandarizadas, tanto para la detección temprana como para el diagnóstico de los TEA.

## **2. Clasificación de los trastornos del espectro autista**

Un cambio importante en el abordaje del autismo es la consideración de este trastorno bajo la vertiente de la neurología evolutiva, clasificándolo como un trastorno del desarrollo. Esta connotación queda patente en la evolución de los criterios diagnósticos, en los cuales se sustituye el fundamento tradicional del autismo como psicosis infantil, por su categorización como «trastorno generalizado del desarrollo». Así se aprecia en la historia de los dos sistemas internacionales de clasificación, la ICD (*International Classification of Diseases*) publicada por la Organización Mundial de la Salud, y el DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Las primeras ediciones de la ICD no incluyen el autismo. En la octava edición (1967) (WHO, 1967) sólo se menciona el autismo infantil como una forma de esquizofrenia, y en la novena edición (1977) (WHO, 1977) se incluye bajo el encabezamiento de psicosis infantil.

En las dos primeras ediciones del DSM no se categoriza el autismo como un trastorno. En la tercera edición del DSM, el DSM-III (1980) (APA, 1980), se separan por primera vez las denominaciones de autismo infantil y esquizofrenia infantil, además se introduce una nueva categoría llamada «trastornos generalizados del desarrollo» (*pervasive developmental disorders, PDDs*). En las siguientes ediciones del DSM, el DSM-III-TR (1987) (APA, 1987), el DSM-IV (1994) (APA, 1994) y el DSM-IV-TR (2000) (APA, 2000), así como en la ICD-10 (1992) (WHO, 1992), se considera el autismo infantil dentro del grupo de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD). En el DSM-IV (1994) (APA, 1994) se introduce la categoría de síndrome de Asperger como un trastorno cualitativamente distinto al trastorno autista. También se añaden el autismo atípico y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE).

En la ICD-10, la condición trastornos generalizados del desarrollo incluye: el autismo infantil (*childhood autism*), el autismo atípico (*atypical autism*), el síndrome de Rett (*Rett's syndrome*), otro trastorno desintegrativo de la infancia (*other childhood disintegrative disorder*), el trastorno hiperactivo asociado a retraso mental y movimientos estereotipados (*overactive disorder associated with mental retardation and stereotyped movements*), el síndrome de Asperger (*Asperger's syndrome*), otros trastornos generalizados del desarrollo (*other pervasive developmental disorders*) y el trastorno generalizado del desarrollo, no especificado (*pervasive developmental disorder, unspecified*) (WHO, 1992).

En el DSM-IV-TR se utiliza un sistema multicategorial para el diagnóstico de los trastornos generalizados del desarrollo que incluye: el trastorno autista (*autistic disorder*), el síndrome de Rett (*Rett's disorder*), el trastorno desintegrativo de la infancia (*childhood disintegrative disorder*), el síndrome de Asperger (*Asperger's disorder*) y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado, incluyendo el autismo atípico (*pervasive developmental disorder not otherwise specified, including atypical autism*) (APA, 2000).

Dentro de los TEA, el trastorno autista y el síndrome de Asperger configuran dos categorías diagnósticas que comparten y se diferencian por características específicas.

El trastorno autista y el síndrome de Asperger simultanean dos rasgos esenciales. En primer lugar, una alteración cualitativa de la interacción social, y en segundo lugar, la presencia de patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados. Mientras que los rasgos distintivos entre ambas entidades son la ausencia de retraso en la adquisición de las habilidades lingüísticas por parte del síndrome de Asperger (el trastorno autista sí muestra retraso), así como la presencia de un coeficiente cognitivo en la media por parte del síndrome de Asperger (el trastorno autista puede presentar cualquier coeficiente cognitivo) (Baron-Cohen S, 2010).

En el DSM-IV-TR (APA, 2000) la característica diferencial para el diagnóstico del trastorno autista (299.00) respecto al síndrome de Asperger (299.80) es la alteración cualitativa de la comunicación. Dicha alteración está presente en el trastorno autista. Por el contrario, en el síndrome de Asperger no hay retraso general del lenguaje clínicamente significativo. Además, en el síndrome de Asperger no hay retraso clínicamente significativo del desarrollo cognitivo ni del desarrollo de habilidades de autoayuda propias de la edad, comportamiento adaptativo (distinto de la interacción social) y curiosidad acerca del ambiente durante la infancia.

Igualmente, la ICD-10 (WHO, 1992) apunta que el síndrome de Asperger (F84.5) se caracteriza por el mismo tipo de déficit cualitativo de la interacción social propio del autismo (F84.0), además de por la presencia de un repertorio restringido, estereotipado y repetitivo de actividades e intereses. Difiere, sin embargo, del autismo en que no existen déficits o retrasos del lenguaje o del desarrollo cognitivo. Además, la mayoría de afectados pueden presentar torpeza motora.

De acuerdo con el DSM-IV-TR (APA, 2000), el TGD-NE se caracteriza por la alteración de la interacción social asociada con la alteración de la comunicación o con la presencia de un repertorio restringido, estereotipado y repetitivo de actividades e intereses, que sin embargo no cumple los criterios del trastorno autista ni del síndrome de Asperger. Esta categoría incluye niños con TEA que no son diagnosticados con trastorno autista o síndrome de Asperger.

Los pacientes con TGD-NE presentan un patrón distinto de características, específicamente constituido por alteraciones en la reciprocidad social y la comunicación, sin la presencia de conductas repetitivas y estereotipadas significativas. Manifiestan una alteración de la comunicación social más restringida que aquellos con trastorno autista o síndrome de Asperger, con niveles mínimos o reducidos de las características no-sociales del trastorno autista, tales como presencia de conductas repetitivas y estereotipadas, problemas sensoriales, problemas de alimentación y habilidades visuoespaciales (Rondeau et al., 2011; Mandy et al., 2011).

Uno de los aspectos más cuestionados a la hora de diagnosticar el síndrome de Asperger son sus habilidades comunicativas. Al respecto, Gillberg y Gillberg (1989) describen la existencia de un retraso inicial en el desarrollo del lenguaje, a diferencia del DSM-IV-TR y de la ICD-10 que no lo contemplan. Además, estos autores distinguen entre los problemas del habla y del lenguaje, así como las dificultades en la comunicación no verbal. Resultado de su investigación clínica, Christopher Gillberg (1991a) formula unos criterios diagnósticos para el síndrome de Asperger (Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para el síndrome de Asperger (Gillberg, 1991a).

1. **Alteración cualitativa de la relación social (egocentrismo extremo)** (*manifestada por, como mínimo, dos de las características siguientes*):
  - Dificultad de interacción con los compañeros.
  - Indiferencia y falta de interés en los contactos con los compañeros.
  - Dificultades para interpretar las claves sociales.
  - Comportamiento inapropiado a la situación tanto desde el punto de vista social como emocional.
2. **Intereses restringidos y absorbentes** (*como mínimo una de las características siguientes*):
  - Exclusión de otras actividades.
  - Adhesión repetitiva.
  - Más mecánicos que significativos.
3. **Necesidad compulsiva de introducir rutinas e intereses** (*como mínimo una de las características siguientes*):
  - Afecta a todos los aspectos de la vida del individuo.
  - Afectan a los demás.



4. **Problemas y peculiaridades del habla y del lenguaje** (*como mínimo tres de las características siguientes*):
  - Retraso inicial en el desarrollo del lenguaje.
  - Lenguaje expresivo superficialmente perfecto.
  - Lenguaje, en su forma, pedante.
  - Características peculiares de prosodia y entonación.
  - Dificultades de comprensión, entre ellas, interpretación literal de expresiones ambiguas, implícitas y de doble sentido.
5. **Dificultades en la comunicación no verbal** (*como mínimo una de las características siguientes*):
  - Uso limitado de gestos.
  - Lenguaje corporal torpe y carente de aplomo.
  - Expresión facial limitada.
  - Expresión inapropiada a la situación.
  - Mirada peculiar, rígida.
6. **Torpeza motora:**
  - Retraso en el área motora o alteraciones en las pruebas de neurodesarrollo.

La comunicación verbal de los pacientes con síndrome de Asperger presenta alteraciones en algunos de sus componentes tales como, la pragmática o uso social del lenguaje, la semántica y la prosodia. A menudo las personas con síndrome de Asperger poseen una excelente competencia léxica y un estilo gramatical mecánico o automático, la conjugación de estos dos rasgos origina un lenguaje que el interlocutor puede interpretar como “pedante” o “pomposo”.

También manifiestan alteraciones en la comunicación no verbal tales como, déficits kinésicos (postura corporal, gestos, mirada, expresión facial), déficits proxémicos (regulación de la proximidad y el contacto físico con el interlocutor) y déficits paralingüísticos (modulación de la voz, tono, ritmo, pausas) (Rodríguez Muñoz FJ, 2009).

Además, varios estudios describen diferencias entre el trastorno autista y el síndrome de Asperger en otros aspectos como en habilidades sociales, en funciones ejecutivas, cognición y capacidad motora (Lotspeich et al., 2004).

En la quinta edición del DSM, el DSM-5 (APA, 2013), se reemplaza el sistema multicategorial por una sola dimensión diagnóstica denominada “trastorno del espectro autista (TEA)” en sustitución del término “trastornos generalizados del desarrollo”. En el DSM-5, los síntomas TEA están representados en un modelo de dos dominios que incluye déficits social-comunicativos y conductas/intereses restrictivos y repetitivos, en lugar de los tres dominios nucleares de la triada de síntomas utilizado en el DSM-IV-TR en donde los déficits de comunicación están separados de los déficits de interacción social (Grzadzinski et al., 2013).

En el DSM-5 desaparecen las distintas categorías diagnósticas incluidas en los trastornos generalizados del desarrollo, constituyéndose una única dimensión llamada trastorno del espectro autista, perteneciente a la nueva sección de trastornos del neurodesarrollo.

Se debe tomar en cuenta que con anterioridad a la publicación y entrada en vigor del DSM-5, ya se utilizaba el término trastornos del espectro autista en la práctica clínica. Por este motivo se aplica en numerosas ocasiones el concepto de trastornos del espectro autista como sinónimo del término TGD. En este sentido, el término trastornos del espectro autista incluye: trastorno autista, síndrome de Asperger y TGD-NOS.

### **3. Epidemiología de los trastornos del espectro autista**

Victor Lotter realiza el primer estudio epidemiológico de autismo en 1966, en la región de Middlesex del Reino Unido siguiendo los criterios diagnósticos de Eisenberg y Kanner (aislamiento social junto con presencia de rituales y rutinas). Lotter encuentra una prevalencia de autismo del 4,5 por 10000 en la población infantil de ocho a diez años de edad, con una proporción de 2,6 niños por cada niña (Lotter, 1966). Posteriormente se han elaborado estudios epidemiológicos en más de 20 países.

El rango de prevalencia de autismo se mantiene estable durante las décadas de 1970 y 1980. La mayoría de estudios, realizados por diversos autores de todo el mundo, muestran gran concordancia y estabilidad, estableciendo la prevalencia de autismo alrededor de 2 a 5 por 10000 habitantes (Sugiyama, 1994).

En un estudio desarrollado en el estado de Wisconsin (USA) en 1970, Treffert obtiene una prevalencia de autismo infantil de 3,1 por 10000 habitantes (Treffert, 1970). Seis años más tarde Wing et al. (1976) determinan una prevalencia de autismo de 4,8 por 10000 habitantes en el Reino Unido. Asimismo la prevalencia de autismo en Fukushima-ken (Japón) se sitúa en 2,3 por 10000 niños menores de 18 años (Hoshino et al., 1982). Una prevalencia similar de 2,0 por 10000 niños entre 4 y 18 años se obtiene en Gotemburgo (Suecia) (Gillberg, 1984). Otros estudios realizados en USA, establecen una prevalencia de 1,16 por 10000 habitantes en Dakota del Norte (Burd et al., 1987) y de 4,0 por 10000 en Utah (Ritvo et al., 1989).

Wing y Gould analizan la prevalencia de niños con autismo y con un cociente de inteligencia (CI) inferior a 70 (según la definición de la tríada de alteraciones) en un grupo de niños nacidos entre 1956 y 1970 en el distrito londinense de Camberwell. Hallan una prevalencia de 20 por 10000 niños (Wing y Gould, 1979).

Ehlers y Gillberg realizan un estudio de prevalencia de niños con síndrome de Asperger (CI igual o superior a 70) en Gotemburgo. La prevalencia obtenida es de 36 por 10000 en niños nacidos entre 1975 y 1983 (Ehlers y Gillberg, 1993).

A mediados de la década de 1990 y la década de 2000 la prevalencia del autismo experimenta un aumento considerable (Charman, 2002). En 1996, en un estudio realizado en Atlanta (USA) se determina una prevalencia de autismo de 34 por 10000 en una muestra de niños de edades entre 3 y 10 años (Yeargin-Allsopp et al., 2003). El mismo rango de edad tiene la muestra de otro estudio posterior llevado a cabo en Brick Township, Nueva Jersey, en el año 1998, en el cual se establece una prevalencia para el trastorno autista de 40 por 10000 niños y una prevalencia de 67,4 por 10000 para los trastornos del espectro autista, donde se incluyen trastorno autista, trastorno generalizado del desarrollo no especificado y síndrome de Asperger (Bertrand et al., 2001). En Minnesota, la prevalencia de los trastornos del espectro autista en niños de edades comprendidas entre 6 y 11 años incrementa de 3 por 10000 durante el curso escolar 1991-1992 a 52 por 10000 durante el curso 2001-2002 (Gurney et al., 2003).

La Agencia de Salud y Servicios Humanos de California estudia el número de personas con trastorno del espectro autista inscritas en los Servicios de Desarrollo de California

durante cada año, desde 1987 a 1998. Se produce un incremento en cada uno de los años estudiados. Se estima una prevalencia de 20,6 por 10000 para los trastornos del espectro autista con un CI inferior a 70 y de 14,9 por 10000 para los trastornos del espectro autista con CI igual o superior a 70 (California Health and Human Services Agency, 1999).

Este incremento también se determina en otras áreas geográficas. Entre los años 1998 y 1999, en Staffordshire (Reino Unido), la prevalencia de los trastornos generalizados del desarrollo en niños preescolares de 2,5 a 6,5 años, se establece en 62,6 por 10000 niños, siendo de 16,8 por 10000 niños para el trastorno autista (Chakrabarti y Fombonne, 2001). En un estudio de seguimiento de niños con posible diagnóstico de autismo desde los 18 meses hasta los 7 años se identifica una prevalencia de autismo del 30,8 por 10000 y una prevalencia total para los trastornos generalizados del desarrollo de 57,9 por 10000 (Baird et al., 2000).

En 1999, otro estudio británico analiza la prevalencia de los trastornos generalizados del desarrollo en niños y adolescentes (5-15 años) a escala nacional, resultando un valor de 26,1 por 10000 (Fombonne et al., 2001).

En Suecia, se obtiene una prevalencia de 31 por 10000 niños de 3 a 6 años diagnosticados de autismo infantil y de trastornos similares al autismo (Arvidsson et al., 1997). En otro estudio sueco se encuentra una prevalencia de trastornos del espectro autista de 1,21% en niños de 6 y 7 años (Kadesjö et al., 1999).

En Japón, la prevalencia de autismo en los niños nacidos en 1988 en la parte norte de Yokohama, es de 21,1 por 10000 (Honda et al., 1996).

Los estudios epidemiológicos realizados a partir de la década del 2000 revelan un incremento exponencial de la prevalencia de autismo (Williams et al., 2006; Baird et al., 2006b; Oliveira et al., 2007; Nicholas et al., 2008; CDC, 2007a; CDC, 2007b; Wong y Hui, 2008; Montiel-Nava y Peña, 2008; Nassar et al., 2009; CDC, 2009; Rice et al., 2010; Kim et al., 2011; Idring et al., 2012; CDC, 2012; Saemundsen et al., 2013; CDC, 2014; CDC, 2016).

Los estudios epidemiológicos obtienen una prevalencia significativamente mayor en varones que en niñas, con una ratio de 3-4 niños por cada niña (CDC, 2014; CDC,

2016) Sin embargo cuando afecta a las niñas, en la mayoría de casos presentan una sintomatología clínica más severa (Giarelli, 2010). Asimismo, aunque en ocasiones los TEA pueden diagnosticarse alrededor de los dos años de edad, la edad media del primer diagnóstico de TEA se produce pasados los cuatro años de edad (CDC, 2014).

En 2009, Fombonne lleva a cabo una revisión de estudios epidemiológicos publicados desde 1966, que proporcionan estimaciones de las prevalencias de los trastornos generalizados del desarrollo, del trastorno autista, del síndrome de Asperger, del trastorno generalizado del desarrollo no especificado y del trastorno desintegrativo de la infancia, en diferentes poblaciones infantiles de numerosos países. El autor destaca el incremento de la prevalencia del trastorno autista a lo largo del último medio siglo. La prevalencia del trastorno autista se sitúa alrededor del 20 por 10000, mientras que la prevalencia para el trastorno generalizado del desarrollo no especificado es alrededor de 30 por 10000. La prevalencia del síndrome de Asperger es más baja que la del trastorno autista. El trastorno desintegrativo de la infancia presenta una prevalencia muy baja, alrededor de 2 por 100000. Al abarcar todas las categorías diagnósticas incluidas dentro de los trastornos generalizados del desarrollo el rango de prevalencia se sitúa entre el 60-70 por 10000, constituyendo éstos, uno de los grupos de trastornos del neurodesarrollo infantil más frecuentes (Fombonne, 2009).

Desde las primeras tasas de prevalencia de autismo publicadas, de alrededor de 4 por 10000 niños, hasta los recientes estudios, que sitúan la prevalencia de los TEA a 1 de cada 68 niños menores de 8 años de edad, el incremento es mayúsculo (CDC, 2014; CDC, 2016) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estudios de prevalencia de TEA realizados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) en USA. ADDM Network (*Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network*) 2000-2012.

<b>Año de publicación</b>	<b>Año del estudio</b>	<b>Prevalencia de TEA por 1000 niños</b>	<b>1 niño cada x niños presenta TEA</b>
2007	2000	6,7	1 cada 150
2007	2002	6,6	1 cada 150
2009	2006	9,0	1 cada 110
2012	2008	11,3	1 cada 88
2014	2010	14,7	1 cada 68
2016	2012	14,6	1 cada 68

Fuente: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>

En las últimas décadas se produce un aumento del reconocimiento y de la concienciación de que los niños que presentan signos de alarma de alteraciones del desarrollo en diferentes dominios (función cognitiva, habla, lenguaje, comunicación y conducta) podrían posteriormente presentar un TEA (Fernell y Gillberg, 2010).

Los investigadores creen que el incremento de la prevalencia, producida en el transcurso del último medio siglo, puede deberse a la ampliación de los criterios diagnósticos, a cambios en las categorías diagnósticas, al mayor conocimiento de los TEA que se ha traducido en una mayor detección de los posibles casos para ser diagnosticados y al desarrollo de servicios e instrumentos de diagnóstico específicos para los TEA (Wing y Potter, 2002; Jick y Kaye, 2003; Shattuck, 2006; King y Bearman, 2009).

#### **4. Neuropatología en los trastornos del espectro autista**

Los estudios neuropatológicos clásicos en autismo presentan dos limitaciones, una es el pequeño tamaño de la muestra, y la otra, la presencia de déficit cognitivo y/o epilepsia comórbidos al trastorno autista. No obstante, estos estudios revelan alteraciones en el desarrollo cerebral y anomalías en regiones cerebrales concretas.

##### **4.1. Sistema límbico, cerebelo y corteza cerebral**

Las alteraciones más consistentes se hallan en el sistema límbico, el cerebelo y la corteza cerebral (Palmen et al., 2004; DiCicco-Bloom et al., 2006; Pardo y Eberhart, 2007; Amaral et al., 2008; Levy et al., 2010; Hampson y Blatt, 2015; Donovan y Basson, 2017).

Margaret Bauman y Thomas Kemper, de la Escuela Médica de Harvard, son los pioneros en este campo. En sus estudios del sistema límbico, al examinar secciones seriadas de cerebros de pacientes con trastorno autista, hallan un menor tamaño neuronal y un incremento de la densidad de empaquetamiento celular en el hipocampo, el subículo, la amígdala, la corteza entorrinal, los cuerpos mamilares, la circunvolución cingulada anterior y el septum. (Bauman y Kemper, 1985; Bauman, 1991; Kemper y

Bauman, 1993; Guerin et al., 1996; Raymond et al., 1996; Bailey et al., 1998). Además, determinan una disminución del número de células de Purkinje en el cerebelo. Este hallazgo es replicado por distintos grupos investigadores (Williams et al., 1980; Ritvo et al., 1986; Kemper y Bauman, 1993; Guerin et al., 1996; Bailey et al., 1998; Fatemi et al., 2002; Lee et al., 2002; Palmen et al., 2004). Asimismo, describen una pérdida, en menor cantidad, de células granulares en los hemisferios cerebelosos. No hallan pérdida neuronal en las olivas inferiores, sin embargo las neuronas olivares presentan un tamaño reducido y tienden a agruparse en la periferia del complejo nuclear. Los autores concluyen, que se trata de una afectación prenatal del desarrollo del sistema límbico y de los circuitos cerebelosos producida antes de las 30 semanas de gestación.

Bauman (1991) también describe cambios dependientes de la edad en los núcleos cerebelosos y las olivas inferiores. Otros autores observan displasia del tronco del encéfalo y de las olivas inferiores (Rodier et al., 1996; Bailey et al., 1998).

Posteriormente al hallazgo de la disminución del número de células de Purkinje en el cerebelo, Fatemi et al. (2002) analizan el tamaño de éstas y obtienen una reducción del tamaño de alrededor del 25%, especialmente en las cortezas neocerebelar y archicerebelar posterolaterales (Fatemi et al., 2012). De igual manera Wegiel et al. (2014a, 2014b) especifican una disminución del número total, de la densidad y del volumen de las células de Purkinje en pacientes con TEA entre los 4 y 60 años de edad.

## **4.2. Volumen cerebral**

El cerebro inmaduro presenta mayor densidad celular y más número de sinapsis por neurona que el cerebro maduro. En este sentido, el cerebro de una persona con TEA se equipararía a un cerebro inmaduro. Los problemas podrían ocurrir por una deficiencia en la desactivación del desarrollo de las conexiones neuronales. Este hecho justificaría el hallazgo de un mayor tamaño cerebral en los pacientes con TEA.

Diversos estudios neuropatológicos encuentran un mayor perímetro y peso cerebrales en pacientes con TEA. La presencia de macrocefalia (en aproximadamente el 20% de los casos) ya es descrita por Kanner en su artículo publicado en 1943.

Al nacer, el mayor tamaño del cerebro no resulta evidente, sino que es en la niñez temprana o media (1 a 4 años) cuando se detecta. Este hecho puede deberse a un exceso de desarrollo de las conexiones entre neuronas y a una insuficiente poda sináptica (Lainhart et al., 1997; Stevenson et al., 1997; Kemper y Bauman, 1998; Bailey et al., 1998; Courchesne et al., 1999; Courchesne et al., 2003). Posteriormente en la niñez tardía y en la adolescencia no se evidencia engrosamiento del volumen cerebral. No obstante, en este aspecto existe controversia.

Distintos estudios evidencian el compromiso de la neocorteza y signos de disgénesis cortical (Hof et al., 1991; Kemper y Bauman, 1993). Asimismo se hallan un engrosamiento de la corteza frontal y alteraciones en su patrón laminar (Bauman y Kemper, 1994; Bailey et al., 1998). Courchesne et al. (2011) describen un incremento de las neuronas y del peso total en la corteza prefrontal media y dorsolateral en niños con TEA al compararlos con niños neurotípicos.

Estos hallazgos pueden representar alteraciones en procesos primarios del desarrollo tales como la proliferación, la muerte celular programada, la migración neuronal, el crecimiento axodendrítico, la sinaptogénesis y la poda sináptica. Algunas perturbaciones pueden tener lugar durante el neurodesarrollo temprano, quizás durante el primer y el segundo trimestre de gestación. Sin embargo, este cálculo temporal no está determinado.

### **4.3. Densidad de las espinas dendríticas**

Los análisis histológicos *post mortem* evidencian un incremento de la densidad de espinas dendríticas en pacientes con TEA. Dichas espinas dendríticas pertenecen a diferentes capas corticales (II, III y V) y se localizan en varias regiones corticales (frontal, temporal y parietal). De estos hallazgos destacan dos aspectos: en primer lugar, que las diferencias son más marcadas en la capa cortical II, capa que madura relativamente tarde y establece conexiones sinápticas durante el período posnatal (las neuronas piramidales de la capa II están implicadas en mediatizar la interconectividad entre regiones corticales en un mismo hemisferio); en segundo lugar, que las diferencias en las capas más profundas (capa V) se encuentran únicamente en áreas temporales, y no en regiones frontales y parietales. Los autores sugieren que las alteraciones en las



espinas dendríticas pueden ser el resultado de una poda sináptica incorrecta durante el período posnatal. Esta idea es controvertida, ya que en otros trabajos mediante resonancia magnética con espectroscopia se obtienen resultados inconsistentes con este planteamiento (Hutsler et al., 2010; Copf, 2016).

#### **4.4. Minicolumnas**

Otra evidencia microscópica es la alteración de la arquitectura de las minicolumnas neocorticales (unidad anatómica y fisiológica de la neocorteza formada por unas 80 a 100 neuronas que atraviesan verticalmente las láminas II-IV) en los pacientes con TEA. Casanova et al. (2002a) demuestran la presencia de un mayor número de minicolumnas y que presentan una reducción de la anchura. Específicamente son más pequeñas y menos compactas en su distribución. Se encuentran en mayor densidad en áreas corticales frontales y temporales, tales como la corteza motora primaria, la corteza visual primaria, la corteza de asociación frontal (áreas 4, 17 y 9 de Brodmann) y la corteza somatosensorial primaria del cerebro de los pacientes con TEA. Estos hallazgos sugieren que los TEA podrían tratarse de una minicolumnopatía caracterizada por la presencia de una unidad radial más estrecha, en consecuencia el espacio del neuropilo periférico también se encuentra reducido. Dicho espacio actúa de conducto para conexiones inhibitorias, específicamente en la inhibición lateral entre minicolumnas. Una reducción de la anchura de las minicolumnas puede reflejar cambios en el sistema GABAérgico que podrían alterar la inhibición lateral. Alteraciones en este proceso de inhibición pueden relacionarse con la elevada prevalencia de epilepsia en los pacientes con autismo (Casanova et al., 2002b; Casanova et al., 2002c; Casanova et al., 2003; Casanova et al., 2006).

Estos cambios en las minicolumnas pueden alterar el equilibrio normal entre excitación e inhibición. Una reducción de la actividad inhibitoria GABAérgica puede provocar una hiperexcitabilidad del circuito de minicolumnas. Esta circunstancia podría explicar algunos rasgos de la sintomatología de los pacientes con TEA, como la alta prevalencia de epilepsia y la hipersensibilidad tanto auditiva como táctil (Frye et al., 2016).

Algunos autores argumentan que un aumento del número de neuronas en una determinada área induciría un incremento relativamente mayor del número de axones

intracorticales locales (corta distancia) en relación con las poblaciones neurales lejanas. De esta manera, la reducción del tamaño y el aumento del número de minicolumnas corticales podrían sugerir un acrecentamiento de la formación de conexiones de corta distancia, en los lóbulos frontal y temporal, en detrimento de una conectividad a larga distancia (Courchesne y Pierce, 2005a; Courchesne y Pierce, 2005b; Casanova y Trippe, 2009).

## **5. Neuroimagen en los trastornos del espectro autista**

### **5.1. Neuroimagen estructural**

#### **5.1.1. Estudios con resonancia magnética estructural**

Los estudios de neuroimagen estructural con resonancia magnética (RM) complementan los hallazgos neuropatológicos (Ismail et al., 2016; Jumah et al., 2016). En la década de 1980, Courchesne et al. (1988) describen la presencia de hipoplasia en los lóbulos VI y VII del vermis y en los hemisferios cerebelosos en pacientes con TEA, posteriormente este hallazgo es replicado en otros trabajos (Courchesne et al., 1993; Courchesne et al., 1994; Akshoomoff et al., 2004; Kaufmann et al., 2003; Stanfield et al., 2008).

La posible relación entre el lóbulo frontal y el cerebelo sugerida mediante estudios neuropatológicos también es descrita por Carper y Courchesne, (2000) con neuroimagen estructural. Dichos investigadores hallan una correlación entre el aumento de volumen del lóbulo frontal y el grado de alteración cerebelosa.

Además otros trabajos detallan un incremento bilateral del tamaño de la amígdala y del hipocampo (Sparks et al., 2002; Munson et al., 2006; Schumann et al., 2004; Schumann et al., 2009).

Numerosos estudios documentan una reducción del tamaño del cuerpo calloso (Saitoh, 1995; Egaas et al., 1995; Hardan et al., 2009a; Keary et al., 2009; Freitag et al., 2009; Frazier y Hardan, 2009). Este hallazgo también es descrito por Piven et al. (1996,1997) en pacientes con TEA en los que además se detecta un incremento de volumen en los lóbulos temporal, parietal y occipital.

Numerosos estudios de neuroimagen refieren un incremento (del 5 al 10%) del volumen cerebral en niños con TEA. De modo que existiría una regulación anómala del crecimiento cerebral caracterizada por un sobrecrecimiento en la niñez temprana y media, seguido de un crecimiento anormalmente enlentecido.

Sin embargo, en la niñez tardía, la adolescencia y la edad adulta los resultados son contradictorios, no hallándose un incremento del volumen cerebral ni diferencias en el volumen cerebral respecto al grupo control. A pesar de la objetividad de evidencias sobre el incremento del perímetro craneal, del peso y del volumen cerebral en pacientes con TEA, los mecanismos biológicos subyacentes no están determinados (Courchesne et al., 2001; Sparks et al., 2002; Courchesne, 2004a; Courchesne et al., 2004b; Hazlett et al., 2005; Carper y Courchesne, 2005; Courchesne et al., 2007; Schumann et al., 2010; Courchesne et al., 2011a; Mak-Fan et al. 2012; Zwaigenbaum et al., 2014).

Los estudios del volumen cerebral total en niños con TEA proporcionan evidencias indirectas de la conectividad estructural atípica en autismo (Courchesne et al., 2003). Redcay y Courchesne, (2005) realizan un metanálisis combinando los datos de las medidas del perímetro craneal, la RM y el peso cerebral *post mortem*. Obtienen un tamaño cerebral normal o reducido al nacer, seguido por una tasa de rápido crecimiento cerebral y posteriormente un cese abrupto de dicho crecimiento entre los 2 y 4 años de edad. Este rápido crecimiento temprano interfiere en la trayectoria del desarrollo normal de la conectividad cortical. De hecho, el período de sobrecrecimiento prácticamente coincide con el período de apogeo de los procesos de sinaptogénesis, apoptosis y mielinización. Este crecimiento alterado es más marcado en el lóbulo frontal, donde los patrones de conectividad sináptica de las células piramidales generalmente tardan años en madurar. En consecuencia, las conexiones de larga distancia corticocorticales y corticocerebelares están alteradas debido a esta perturbación de la escala temporal normal, produciendo una subconectividad entre áreas esenciales del cerebro.

A nivel tisular las alteraciones del volumen cerebral se reflejan a través de las diferencias regionales (incremento y reducción) de sustancia blanca (SB) y sustancia gris (SG) respecto al grupo control. Además de las diferencias en el patrón cortical de algunos surcos, localizadas principalmente en regiones frontal, temporal y parietal (Levitt et al., 2003; Kates et al., 2009; Nordahl et al., 2007; Jou et al., 2010).

### 5.1.2. Estudios con morfometría basada en vóxel

Los estudios estructurales con morfometría basada en vóxel (VBM, *voxel-based morphometry*) aportan datos sobre la disminución del volumen de SB en el cuerpo calloso y en ambos hemisferios cerebrales, principalmente en el hemisferio izquierdo, incluyendo la circunvolución temporal superior y el área de Broca. La reducción del volumen de SB en el cuerpo calloso sugiere la existencia de una conectividad neural interhemisférica mermada en áreas frontales, temporales y occipitales (Chung et al., 2004; Vidal et al., 2006; Boger-Megiddo et al., 2006).

Otros estudios reflejan una disminución del volumen de SG en el lóbulo frontal, el sistema límbico, los ganglios basales, el tálamo, la ínsula, en áreas temporales y parietales, en el tronco del encéfalo y en el cerebelo (McAlonan et al., 2005; Hyde et al., 2010; Abell et al., 1999; Waiter et al., 2004; McAlonan et al., 2002; Boddaert et al., 2004; Courchesne et al., 2001; Kosaka et al., 2010; Jou et al., 2009). Sin embargo, también existe un incremento del volumen de SG en áreas de los lóbulos frontal, temporal, parietal y áreas subcorticales en ambos hemisferios, implicadas en procesos lingüísticos y de interacción social (Rojas et al., 2006; Courchesne et al., 2001; Bonilha et al., 2008; Nickl-Jockschat et al., 2012; Eilam-Stock et al., 2016). Desde el punto de vista del desarrollo, el hecho que ambos grupos de procesos compartan un sustrato anatómico común, sugiere que la adquisición del lenguaje y la cognición social estarían relacionadas (Redcay, 2008b).

### 5.1.3. Estudios del grosor cortical

En función de la edad, los pacientes con TEA presentan diferencias significativas en el grosor cortical en las áreas frontales, temporales y parietales. Este hecho sugiere que la dismaduración cortical no está restringida únicamente a la niñez, sino que abarca toda la vida. En pacientes adultos con TEA se observan reducciones del grosor cortical en la circunvolución frontal inferior, lóbulo parietal inferior y surco temporal superior (Raznahan et al., 2009; Hardan et al., 2006; Hadjikhani, 2006; Hardan et al., 2009b). Además existe una reducción del grosor cortical en la corteza prefrontal, y en la circunvolución temporooccipital. Estos hallazgos coinciden con las alteraciones del volumen de SG frontotemporal y de SB en el cuerpo calloso (Chung et al., 2005).

Tanto los estudios con morfometría basada en vóxel como los estudios de grosor cortical refieren diferencias estructurales en áreas cerebrales implicadas en la cognición social, la comunicación y las conductas repetitivas (Hyde et al., 2010; Scheel et al., 2011; Zielinski et al., 2014; Yang et al., 2016).

#### 5.1.4. Estudios con tensor de difusión

Los estudios con tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) permiten investigar la estructura de la SB y evaluar directamente la conectividad cerebral. La mayoría de estudios confirman la presencia de una reducción de los valores de anisotropía fraccional en la SB del cuerpo calloso, así como en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Específicamente en la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal, circunvolución cingulada anterior, surco temporal superior, circunvolución temporal superior, amígdala, vías frontotemporales, conexiones temporoparietales, tractos frontoestriales, tractos occipitotemporales, conexiones tálamocorticales, fascículo longitudinal superior e inferior, fórnix, fascículo uncinado, fascículo frontooccipital, fascículo arcuato y cápsula interna (Barnea-Goraly et al., 2004; Alexander et al., 2007; Keller et al., 2007; Lee et al., 2007; Thakkar et al., 2008; Sundaram et al., 2008; Ke et al., 2009; Cheung et al., 2009; Brito et al., 2009; Pardini et al., 2009; Fletcher et al., 2010; Bloemen et al., 2010; Kumar et al., 2010; Tan et al., 2010; Noriuchi et al., 2010; Thomas et al., 2011; Groen et al., 2011; Shukla et al., 2011; Jou et al., 2011a; Langen et al., 2011; Poustka et al., 2011; Cheon et al., 2011).

También se describe una reducción de anisotropía fraccional en los pedúnculos cerebelares superior y medio, así como en las fibras intracerebelares cortas (Catani et al., 2008; Brito et al., 2009), asimismo los estudios revelan un déficit de conectividad entre el cerebelo y la neocorteza (Sivaswamy et al., 2010).

Particularmente, la significativa disminución de anisotropía fraccional en el cuerpo calloso se relaciona con una pérdida de asimetría izquierda y una reducción de la conexión interhemisférica en los pacientes con TEA. Este hecho sugiere alteraciones de la conectividad corticocortical de larga distancia implicada en el procesamiento del lenguaje y la cognición social (Lo et al., 2011; Jou et al., 2011b; Ameis et al., 2011; Solso et al., 2016).

A pesar de las inconsistencias en los hallazgos con DTI en los niños con TEA de menor edad, la tendencia general es que en niños mayores y adolescentes predomina un decremento de la integridad de la SB en relación con los sujetos del grupo control. Esta merma persiste en la edad adulta, posiblemente constituyendo la base biológica de la disminución de conectividad funcional en los pacientes adultos con TEA.

## **5.2. Neuroimagen funcional**

### **5.2.1. Estudios con resonancia magnética con espectroscopía**

El hallazgo más consistente, al estudiar el metabolismo cerebral en los pacientes con TEA mediante RM con espectroscopía, es la disminución de la concentración del marcador neuronal N-acetil aspartato (indicador de la densidad y viabilidad neuronal). Esta reducción se localiza en distintas regiones cerebrales tales como el complejo hipocampo-amígdala y el cerebelo (Chugani et al., 1999; Otsuka et al., 1999; Mori et al., 2001; Endo et al., 2007; Gabis et al., 2008), regiones frontales, parietales y temporales (áreas 41 y 42 de Brodmann) (Hisaoaka et al., 2001; Kleinhans et al., 2007), la circunvolución del cíngulo y el tálamo (Perich-Alsina et al., 2002; Friedman et al., 2003; Hardan et al., 2008). Estos datos sugieren una hipofunción o inmadurez neuronal en estas regiones (DeVito et al., 2007).

Asimismo, se describe una disminución de los niveles de otros metabolitos cerebrales tales como la creatina (creatina y fosfocreatina), la colina (colina y componentes que contengan colina), el mioinositol y el glutamato en estructuras corticales y subcorticales. Disminución de la concentración de colina en el lóbulo temporal, la circunvolución del cíngulo anterior y el tálamo. Disminución de la concentración de creatina en el tálamo, el cuerpo del núcleo caudado, la SG occipital, la SB frontal y parietal, así como en el cuerpo calloso. Disminución de la concentración de mioinositol en el núcleo caudado, la ínsula, región occipital, la SB frontal y parietal, y el cuerpo calloso (Friedman et al., 2003; Friedman et al., 2006; DeVito et al., 2007; Levitt et al., 2003). Además, concentraciones bajas de N-acetil aspartato y creatina en la amígdala se asocian a una mayor severidad del desarrollo temprano (Kleinhans et al 2009).

Por el contrario, se especifica un incremento de la concentración de determinados metabolitos. Por ejemplo, un incremento de la concentración de N-acetil aspartato,

creatina y colina en el lóbulo prefrontal (Murphy et al., 2002), así como altos niveles del cociente N-acetil aspartato/colina en la circunvolución del cíngulo anterior (Oner et al., 2007) y de los cocientes N-acetil aspartato/creatina, colina/creatina y mioinositol/creatina en el complejo hipocampo-amígdala (O'Brien, 2010; Gabis et al., 2008). Asimismo, se describe aumento de los niveles de creatina y colina en el núcleo caudado (Levitt et al., 2003), también de mioinositol y colina en la circunvolución del cíngulo anterior y núcleo estriado (Vasconcelos et al., 2008). El incremento del cociente colina/creatina se asocia a la severidad de los síntomas del autismo (Sokol et al., 2002). La diversidad metodológica en estos estudios hace complicada la interpretación de los resultados.

### 5.2.2. Estudios con tomografía por emisión de fotón único

La disminución del flujo sanguíneo cerebral es un hallazgo estudiado en los pacientes con TEA mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Este decremento de la perfusión se localiza en distintas regiones de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, así como en el cerebelo, tálamo, ganglios basales y sistema límbico (Mountz et al., 1995; Hashimoto et al., 2000; Ryu et al., 1999; Starkstein et al., 2000; Kaya et al., 2002; Galuska et al., 2002; Machado et al., 2003; Ito et al., 2005; Burrioni et al., 2008; Degirmenci et al., 2008; Gupta y Ratnam, 2009; Özdermir et al., 2009; Sasaki et al., 2010; Yang et al., 2011). Igualmente en la ínsula y en áreas prefrontales (Ohnishi et al., 2000; Wilcox et al., 2002; Gupta y Ratnam, 2009). Estas alteraciones se manifiestan de manera más pronunciada en el hemisferio izquierdo, hecho que apoyaría la existencia de una disfunción del hemisferio izquierdo en los pacientes con TEA. En tal sentido, relacionado con las alteraciones en el desarrollo del lenguaje y la comunicación, déficits en el desarrollo cognitivo, así como perturbaciones en la percepción y la respuesta a estímulos sensitivos (Chiron et al., 1995; Burrioni et al., 2008; Yang et al., 2011).

### 5.2.3. Estudios con tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) proporciona evidencias de la disfunción metabólica cerebral en los pacientes con TEA (Schifter et al., 1994). Existe un patrón de hipometabolismo en el tálamo, los lóbulos frontal y temporal (Muñoz-Yunta et al.,

1999; 2000; 2001; Galuska, 2002; Maldonado, 2004), la corteza auditiva asociativa (circunvolución temporal superior) y la corteza multimodal adyacente (surco temporal superior) (Zilbovicius et al., 2000; Boddaert et al., 2002).

Durante la realización de una estimulación auditiva verbal se obtiene una dominancia hemisférica inversa (menos actividad en la circunvolución temporal superior izquierda y más en la derecha) (Müller et al., 1999; Boddaert et al., 2003). Estos hallazgos sugieren la hipótesis de una disfunción del lóbulo temporal, así como una dominancia atípica para el lenguaje en los pacientes con TEA. En otro trabajo encuentran correlación entre una hipoperfusión de la circunvolución temporal superior izquierda y una mayor severidad del trastorno autista (Gendry Meresse et al., 2005).

También se detecta hipometabolismo en el núcleo caudado, putamen y tálamo. Este resultado es consistente con un déficit de la vía circunvolución del cíngulo anterior—núcleo estriado ventral—tálamo anterior relacionada con la memoria de trabajo (Haznedar et al., 2006).

#### 5.2.4. Estudios con resonancia magnética funcional

Los estudios con resonancia magnética funcional (RMf) describen patrones atípicos de activación neural en distintas áreas cerebrales implicadas en determinadas funciones, tales como el lenguaje, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, percepción social, reconocimiento de caras y expresiones faciales, atención conjunta, empatía, cognición social y teoría de la mente. Asimismo, se obtiene una disminución o alteración de la conectividad funcional (Minschew y Keller, 2010; Noonan et al., 2009).

Distintos estudios con RMf hallan patrones atípicos de activación en las áreas cerebrales responsables del lenguaje de los pacientes con TEA durante la realización de distintas tareas lingüísticas (Koshino et al., 2005; Gaffrey et al., 2007; Mason et al., 2008)

En la esfera de la cognición social (Patriquin et al., 2016), los déficits en la percepción de las caras y las emociones están asociados a una disminución de la actividad neural en la circunvolución fusiforme, la circunvolución del cíngulo posterior, el cíneo, lóbulo occipital inferior, el surco temporal superior y la amígdala (Baron-Cohen et al., 1999; Pierce et al., 2001; Hubl et al., 2003; Pierce et al., 2004; Pelphrey et al., 2005).



Particularmente, la dificultad para el reconocimiento de caras se relaciona con la hipoactivación del área fusiforme, así como una tendencia a mostrar mayor activación en áreas cerebrales más relacionadas con el reconocimiento de objetos (circunvolución temporal inferior) (Schultz et al., 2000; Schultz, 2005; Humphreys et al., 2008; Kleinhans et al., 2011).

Las alteraciones en el sistema de neuronas espejo pueden tener un papel en los déficits sociales y comunicativos de los pacientes con TEA (Ramachandran et al., 2006; Rizzolatti y Fabbri-Destro, 2010). La hipótesis de una disfunción en el sistema de las neuronas espejo en los pacientes con TEA se estudia con RMf (Hadjikhani et al., 2006; Iacoboni y Dapretto, 2006; Hamilton, 2009; Spengler et al., 2010; Schunke et al., 2016). Los resultados de estas investigaciones son controvertidos (Bird et al., 2007; Leighton et al., 2008; Southgate et al., 2008; Raymaekers et al., 2009; Ruyschaert et al., 2014).

Numerosos estudios con RMf identifican patrones de subconectividad funcional en redes neurales de media y larga distancia entre áreas frontales y posteriores en los pacientes con TEA.

El patrón de subconectividad se consigue al realizar determinadas tareas (tareas de inhibición de la respuesta, comprensión de frases, tareas de memoria de trabajo, tareas de integración de procesamiento espacial y comprensión del lenguaje, tarea de la teoría de la mente, tareas de control cognitivo, tareas visuomotoras, tareas de fluidez verbal, reconocimiento de caras) (Koshino et al., 2008; Wicker et al., 2008; Mason et al., 2008; Just et al., 2007; Kana et al., 2009; Koshino et al., 2005; Kana et al., 2007; Salomon et al., 2009; Villalobos et al., 2005; Jones et al., 2010).

Es importante señalar que además se describe una subconectividad funcional en pacientes con TEA en reposo (red neuronal por defecto, *default mode network*). Esto permite medir la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales de manera espontánea. La mayoría de estudios en estado de reposo refieren un déficit de la conectividad funcional entre pares de áreas frontales y posteriores (circunvolución frontal superior, corteza prefrontal medial, corteza del cíngulo anterior y posterior, precúneo y corteza parietal inferior) (Cherkassy et al., 2006; Kennedy et al., 2008; Monk et al., 2009; Weng et al., 2010; Assaf et al., 2010; Kennedy et al., 2006).

Además del patrón de reducción de conectividad funcional frontal-posterior, también se detallan hallazgos de déficit de conectividad funcional entre otros pares de áreas, aunque estos resultados son menos consistentes. En este sentido se observa déficit de conectividad funcional entre la amígdala y las regiones temporal y frontal (Monk et al., 2010), entre la circunvolución del cíngulo anterior y los campos oculares frontales (Agam et al., 2010), entre las áreas motoras primaria y suplementaria, el cerebelo anterior y el tálamo (Mostofsky et al., 2009), entre la corteza prefrontal y las cortezas premotora y somatosensorial (Lombardo et al., 2010).

Un reducido número de estudios aportan evidencias de exceso de conectividad funcional a nivel de redes locales. Algunos trabajos con RMf hallan varias regiones funcionalmente sobreconectadas al realizar determinadas tareas. Con frecuencia describen un incremento de la conectividad funcional en pares de áreas subcorticocorticales, por ejemplo, entre el tálamo y varias áreas corticales (Mizuno et al., 2006), entre el núcleo caudado y regiones frontales, entre la circunvolución del cíngulo y el cúneo (Turner et al., 2006), entre la amígdala y la circunvolución parahipocampal (Welchew et al., 2005), y entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial (Monk et al., 2010). También se observa un incremento de la conectividad funcional entre pares de áreas corticales, por ejemplo, entre las circunvoluciones frontal media, occipital media y parietal superior (Noonan et al., 2009), entre las circunvoluciones frontal orbital e inferior izquierda, la ínsula izquierda y los lóbulos parietales (Schmitz et al., 2006), entre la corteza estriada y la corteza occipital ventral (Belmonte et al., 2003) así como entre las cortezas visual primaria y extraestriada (Manjaly et al., 2007).

## **6. Electroencefalografía en los trastornos del espectro autista**

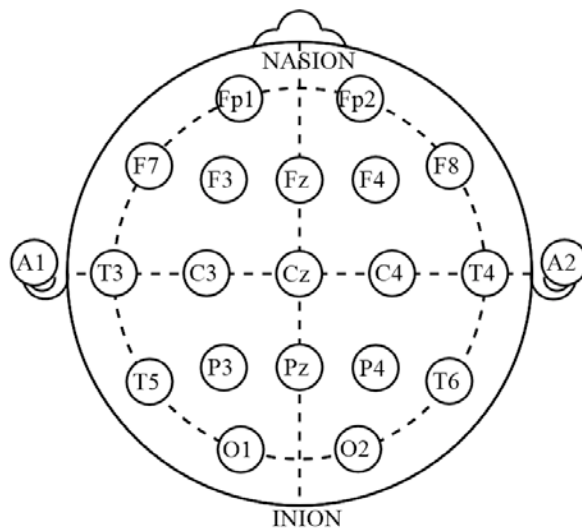
### **6.1. El electroencefalograma. Actividad EEG**

El electroencefalograma (EEG) permite el registro y evaluación de la actividad eléctrica cortical del cerebro. Posibilita la captación de la actividad cerebral espontánea. La actividad EEG espontánea se considera una buena medida del estado fisiológico cerebral (Figura 1).



**Figura 1.** Trazado EEG de vigilia y con los ojos cerrados. Destaca el ritmo alfa en las derivaciones occipitales (O1 y O2).

Las ondas cerebrales o actividad EEG se registran a través de electrodos situados de manera estandarizada (según el Sistema Internacional 10-20) sobre el cuero cabelludo (Figura 2).



**Figura 2.** Disposición estandarizada de los electrodos superficiales sobre el cuero cabelludo según el Sistema Internacional 10-20 para el registro EEG. Fp: frontal anterior, F: frontal, T: temporal, C: central, P: parietal, O: occipital, A: oreja o apófisis mastoides, número impar: hemisferio izquierdo, número par: hemisferio derecho, z: línea media.

Fuente: [https://en.wikipedia.org/wiki/10-20\\_system\\_\(EEG\)#/media/File:21\\_electrodes\\_of\\_International\\_10-20\\_system\\_for\\_EEG.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/10-20_system_(EEG)#/media/File:21_electrodes_of_International_10-20_system_for_EEG.svg)

Dichas ondas reflejan la actividad sincrónica de millones de neuronas piramidales de la corteza cerebral. Puesto que las neuronas tienen propiedades eléctricas inherentes y que las conexiones neuronales están mediadas por procesos electroquímicos en las sinapsis, se infiere que estas neuronas propaguen potenciales eléctricos que pueden registrarse a cierta lejanía de sus fuentes de origen. Estos potenciales actúan como dipolos (dos cargas de idéntica magnitud y polaridad opuesta).

La actividad EEG está producida principalmente por los potenciales postsinápticos. Dichos potenciales tienen una mayor duración que los potenciales de acción y atañen a una extensión de membrana superior, por esta razón pueden sumarse, tanto a nivel temporal como espacial.

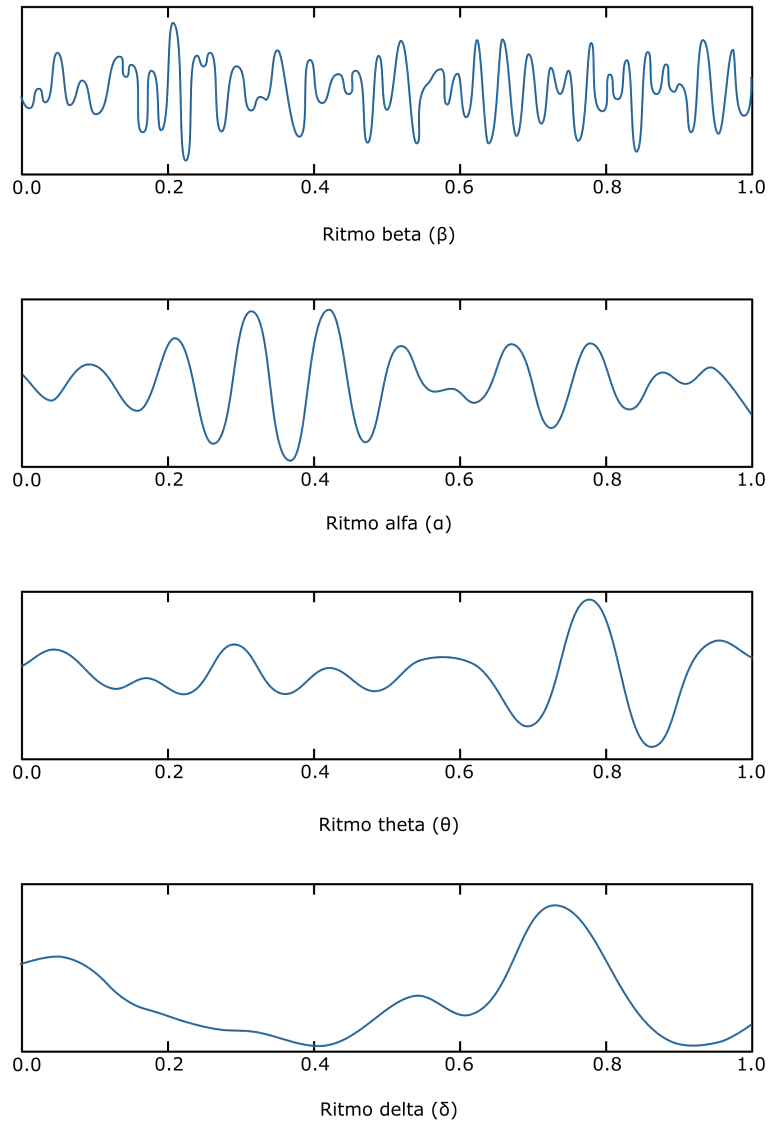
La actividad EEG corresponde a corrientes secundarias extracelulares de modo que se transmiten por el exterior de las neuronas a lo largo del volumen cerebral.

Cabe señalar que las neuronas piramidales de la corteza cerebral se disponen alineadas de forma perpendicular a la superficie y con las dendritas enfiladas en paralelo. Entonces la activación sináptica de un grupo de estas neuronas se produce dentro de capas bien definidas y de forma sincronizada, provocando la activación de capas de dipolos.

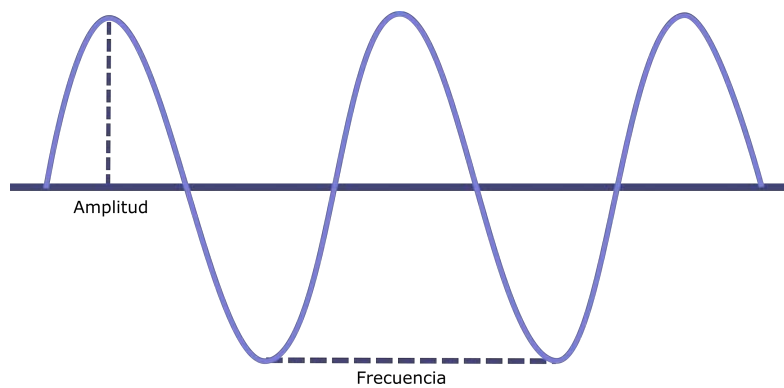
La actividad EEG se descompone en cuatro grupos según la frecuencia de los potenciales: delta (0,5- 4 Hz), theta (4- 7 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (13-35 Hz) (Figura 3).

Con respecto al concepto de frecuencia, se define como el número de veces que un proceso se repite en un segundo. Se mide en hertzios (1Hz = 1 ciclo por segundo).

En el EEG estas ondas poseen una amplitud a nivel de microvoltios ( $\mu\text{V}$ ) (amplitud baja:  $<20 \mu\text{V}$ ; amplitud mediana:  $20 - 50 \mu\text{V}$ ; amplitud grande:  $50 \mu\text{V}$ ) (Figura 4).



**Figura 3.** Ritmos cerebrales según su frecuencia. Ritmo delta (0,5- 4 Hz), ritmo theta (4- 7 Hz), ritmo alfa (8-13 Hz) y ritmo beta (13-35 Hz).



**Figura 4.** Frecuencia y amplitud de las ondas del EEG.

El ritmo delta ( $\delta$ ) tiene una frecuencia inferior a 4 Hz. Ritmo preponderante en el niño durante los primeros dos años de vida, y en el adulto, en las fases 3 y 4 del sueño no REM.

El ritmo theta ( $\theta$ ) tiene una frecuencia entre 4 y 7 Hz. Predomina en niños de 1 a 6 años y su proporción va menguando con la edad. También aparece en las fases 1 y 2 del sueño no REM, así como en tareas de atención y memoria de trabajo.

El ritmo alfa ( $\alpha$ ) tiene una frecuencia entre 8 y 13 Hz. Se presenta en los sujetos adultos en vigilia y con los ojos cerrados, de predominio topográfico en las regiones cerebrales posteriores, con mayor amplitud en las áreas occipitales. Se aprecia mejor en situación de reposo. Se bloquea o atenúa con la apertura ocular.

En esta misma banda de frecuencia (8 – 13 Hz), en ocasiones, se puede observar el ritmo mu ( $\mu$ ) que se registra en regiones centrales, localizadas sobre la circunvolución precentral, puede ser unilateral o bilateral. No se bloquea con la apertura ocular. Aparece cuando el sistema motor está en reposo y se bloquea cuando se realiza un movimiento del hemicuerpo contralateral, ya sea voluntario, pasivo o de actividad motora refleja. Asimismo, puede bloquearse con la ideación o con la preparación para el movimiento.

El ritmo beta ( $\beta$ ) de frecuencia superior a 13 Hz se localiza en áreas cerebrales más anteriores (frontocentrales). Es más permanente cuando hay niveles moderados de activación (Gil-Nagel et al., 2002).

Además, existe otro ritmo cerebral, la actividad gamma ( $\gamma$ ), que no se detecta visualmente en un registro EEG convencional debido a su elevada frecuencia. La actividad gamma ( $\gamma$ ) tiene una frecuencia superior a 35Hz. Aparece en situaciones de gran activación cerebral, tales como emociones (ansiedad, terror) o procesos cognitivos de nivel superior (atención, concentración, funciones ejecutivas).

## **6.2. Alteraciones no epileptiformes de la actividad EEG en los trastornos del espectro autista**

Los pacientes con TEA presentan alteraciones en los patrones de actividad EEG y en la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales (Murias et al., 2007; Mathewson et al., 2012; Billeci et al., 2013).

Las alteraciones no epileptiformes observadas en la actividad EEG de los pacientes con TEA son: el enlentecimiento del ritmo cerebral de fondo (disminución de la frecuencia de base) correspondiente a la edad del paciente, la desorganización del ritmo de fondo, alteración de la asimetría, variaciones en el espectro de potencia y en la coherencia (Mulligan y Trauner, 2014; Lee et al., 2011; Kim et al., 2006; Akshoomoff et al 2007; Hughes y Melyn, 2005).

### 6.2.1. Espectro de potencia (*spectral power*)

Los estudios de espectro de potencia en reposo en los pacientes con TEA no han conseguido identificar un patrón consistente de la actividad neural atípica. Únicamente se establece un perfil de alteraciones EEG relativamente coherente. Este perfil consta de un elevado espectro de potencia en las bandas delta y theta (bandas de baja frecuencia), así como en las bandas beta y gamma (banda de alta frecuencia), sin embargo se aprecia una reducción del espectro de potencia en la banda alfa (Cantor et al., 1986; Dawson et al., 1995; Grice et al., 2001; Daoust et al., 2004; Brown et al., 2005; Chan et al., 2006; Orekhova et al., 2007; Coben et al., 2008; Elsabbagh et al., 2009; Pop-Jordanova et al., 2010; Stroganova et al., 2012; Sun et al., 2012; Wright et al., 2012; Wang et al., 2013).

Wang (2010) especulan que la etiología de este patrón de comportamiento de las bandas puede atribuirse al funcionamiento alterado del neurotransmisor GABA en los circuitos inhibitorios, que influye en la plasticidad cerebral y podría modular la actividad de las diferentes bandas de frecuencia.

Las diferencias del espectro de potencia en reposo, particularmente en las regiones frontales, se relacionan con funciones cognitivas que pueden ser relevantes en los pacientes con TEA.

Además, los estudios de registro EEG son dependientes de la edad del paciente y pueden ser útiles para evaluar los procesos de desarrollo en niños pequeños con TEA. Estudios EEG muestran que las propiedades del espectro de potencia en reposo permiten discriminar entre niños con alto riesgo de presentar un TEA (hermanos menores de niños con TEA) y niños con bajo riesgo de presentar un TEA (controles). Los niños con alto riesgo presentan un espectro de potencia menor en todas las bandas de frecuencia a los 6 meses de edad respecto a los niños con bajo riesgo. Además los niños con alto riesgo muestran trayectorias de desarrollo diferentes en el espectro de potencia en los subsiguientes índices de desarrollo a lo largo de los dos primeros años de vida. De los anteriores planteamientos se deduce que las diferencias en el espectro de potencia en las distintas bandas de frecuencia entre ambos grupos son dinámicas durante los dos primeros años de vida. Así, dichas diferencias en el espectro de potencia delta, theta y beta desaparecen a los 24 meses de edad, sin embargo el espectro de potencia alfa y gamma permanecen diferenciables en los niños con alto riesgo (Bosl et al., 2011; Tierney et al., 2012).

### 6.2.2. Asimetría

Distintos trabajos destacan la presencia de alteraciones en la asimetría de la actividad EEG interhemisférica e intrahemisférica (Cantor et al, 1986; Dawson et al 1995; Sutton et al., 2005). Se reseña un incremento de la actividad EEG en el hemisferio izquierdo comparado con el hemisferio derecho (Chabot et al., 2005; Stroganova et al., 2007; Lazarev et al, 2010). Sin embargo, también se describen hallazgos dispares respecto a las direcciones de la alteración en la asimetría interhemisférica (Ogawa et al., 1982; Dawson et al., 1995; Daoust et al., 2004).

### 6.2.3. Coherencia

La coherencia representa la consistencia de la diferencia de fase entre dos señales EEG cuando se comparan en el tiempo. El grado de conectividad entre dos derivaciones EEG separadas se puede estimar mediante la coherencia. Así, una coherencia elevada refleja la existencia de una abundante coordinación temporal en la actividad electrocortical



entre dos ubicaciones EEG (fuerte conectividad), mientras que una coherencia baja sugiere que la actividad electrocortical en cada ubicación EEG es independiente y autónoma. La coherencia es un reflejo de la conectividad estructural y funcional entre las diferentes uniones neuronales (Mathewson et al., 2012).

Los resultados de coherencia en distintos estudios coinciden en que los pacientes con TEA presentan unos índices de coherencia marcadamente distintos a los índices del grupo control. Sin embargo, los hallazgos obtenidos en los pacientes con TEA son demasiado heterogéneos para poder establecer un patrón de coherencia. Este hecho corrobora la presencia de alteraciones en la conectividad cerebral en dichos pacientes (Cantor et al., 1986; Murias et al., 2007; Rippon et al., 2007; Coben et al., 2008; Isler et al., 2010; Léveillé et al., 2010; Barttfeld et al., 2011; Sheikhan et al., 2012; Lazarev et al., 2015).

Se debe tener en cuenta que las diferencias en el diseño experimental, como la elección de las bandas del espectro, las regiones cerebrales, los estados cerebrales (activado o en reposo) y el tipo de análisis, así como el tamaño de las muestras, los rangos de edad y la gravedad del trastorno contribuyen a que los resultados obtenidos sean heterogéneos y dificulten la obtención de un patrón de coherencia en los TEA (Duffy y Als, 2012).

#### 6.2.4. Supresión del ritmo mu

El sistema de neuronas espejo se activa durante la ejecución de una acción y durante la observación de la misma acción realizada por otra persona. El análisis de los niveles de supresión del ritmo mu por medio de análisis EEG se utilizan como representación del funcionamiento del sistema de neuronas espejo.

Varios trabajos manifiestan la ausencia de supresión del ritmo mu en los pacientes con TEA durante la observación de los movimientos, lo que sugiere una disfunción del sistema de neuronas espejo. Esta circunstancia contrasta con la presencia de supresión mu significativa al ejecutar ellos mismos un movimiento, lo que indica el correcto funcionamiento de otros sistemas sensitivomotores implicados en las acciones realizadas por uno mismo. Estos resultados son coherentes con la implicación del sistema de neuronas espejo en los TEA (Oberman et al., 2005, Bernier et al., 2007, Oberman et al., 2008).

## **7. Epilepsia y actividad EEG epileptiforme en los trastornos del espectro autista**

### **7.1. Epileptogénesis**

La manifestación de una descarga epiléptica conlleva la presencia de una dificultad constitucional o adquirida de la excitabilidad neuronal. Las neuronas epilépticas se singularizan por su hiperexcitabilidad y su hipersincronía. La epileptogénesis es la sucesión de hechos a través de los cuales un grupo de neuronas se convierten en neuronas hiperexcitables debido a un desequilibrio entre excitación (neurotransmisores glutamatérgicos) e inhibición (neurotransmisores GABAérgicos), dando lugar a una crisis epiléptica.

La hiperexcitabilidad neuronal puede producirse por diversas causas, tales como un incremento de la neurotransmisión excitadora, una reducción de la neurotransmisión inhibitoria, perturbaciones en los canales iónicos dependientes de voltaje y variaciones de las concentraciones de iones, favoreciendo la despolarización de la membrana.

Una crisis epiléptica es la expresión clínica eventual de tipo motor, sensitivo, sensorial o psíquico, en ocasiones asociados a una pérdida de conciencia, que corresponde con una descarga neuronal anómala (excesiva).

La epilepsia es la reiteración de crisis epilépticas de forma súbita y recurrente, y que no son consecuencia de una afección aguda del sistema nervioso central o sistémica.

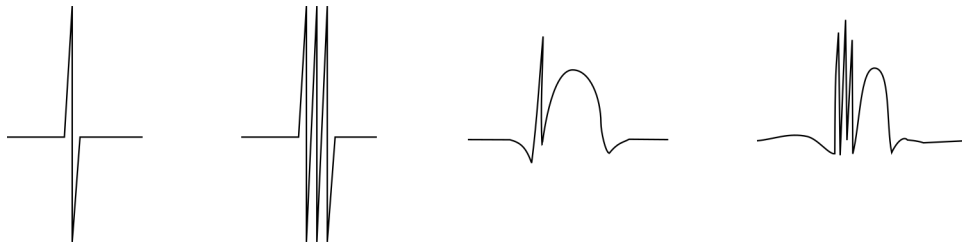
La actividad epileptiforme está constituida por grafoelementos paroxísticos (con inicio y fin abrupto) que se distinguen netamente de la actividad bioeléctrica cerebral de fondo y que adquieren prontamente su máxima amplitud.

Los grafoelementos paroxísticos se clasifican por su forma (Figura 5). Para ello es necesario tener en cuenta por un lado la agudeza de la onda, y por otro lado la duración.

En función de su morfología existen distintos patrones de actividad EEG epileptiforme:

- La punta es una onda puntiaguda de duración corta, entre 10 y 70 ms, y de amplitud considerable.
- La onda aguda es similar a la punta pero con apariencia menos afilada y de mayor duración, entre 70 y 200 ms.

- La punta-onda es un complejo formado por una punta asociada a una onda lenta.
- La polipunta es una serie rítmica de varias puntas seguidas. Son de gran amplitud.
- La polipunta-onda es un encadenamiento de una polipunta seguida de una o varias ondas lentas.



**Figura 5.** Grafoelementos paroxísticos. De izquierda a derecha: punta, polipunta, complejo punta-onda y polipunta-onda.

La actividad epileptiforme registrada en el EEG puede ser crítica o intercrítica. La actividad epileptiforme crítica o ictal coincide con la crisis epiléptica clínica, y equivale a la manifestación EEG de una crisis epiléptica. La actividad epileptiforme intercrítica o interictal surge durante el transcurso de tiempo entre las crisis. Esta actividad puede distinguirse en generalizada y focal.

La actividad epileptiforme intercrítica generalizada está compuesta prioritariamente por complejos punta-onda y polipunta-onda repartidos de forma bilateral, sincrónica y simétrica. Estos grafoelementos afloran de modo aislado o en cortas descargas rítmicas. La actividad epileptiforme intercrítica focal está formada de manera destacada por puntas, complejos punta-onda y ondas agudas que se reiteran de modo irregular y no rítmico en una región cerebral acotada y acostumbran a reflejar la presencia de un foco epileptógeno subyacente.

Cada vez es más patente la idea que los pacientes con TEA presentan una alteración en el equilibrio excitatorio/inhibitorio de la actividad neural. Así, en pacientes con TEA se identifican mutaciones en genes implicados en la expresión de neurotransmisores excitadores (glutamato) e inhibidores (GABA: ácido gamma-aminobutírico). A pesar de las evidencias celulares y moleculares, existen pocos estudios sobre el desequilibrio excitatorio/inhibitorio en el circuito cortical macroscópico de los pacientes con TEA.

Dicho desequilibrio se puede investigar de forma no invasiva a través de los patrones de las oscilaciones neurales. De esta manera, la actividad oscilatoria refleja la actividad sincrónica de grandes poblaciones de neuronas mediante las interacciones excitatorias/inhedoratorias. La actividad oscilatoria es perceptible en el cuero cabelludo por una amplia variedad de frecuencias (menos de 1 Hz hasta más de 100 Hz), y parece ser un principio básico de la función cerebral, sustentando la cognición, la percepción y la sensación (Collins et al., 2006; Wang, 2010; Cornew et al., 2012).

Estos datos son consistentes con la hipótesis de Rubenstein y Merzenich sobre la presencia de altos niveles de excitación o bajos niveles de inhibición en circuitos neurales claves en los pacientes con TEA (Rubenstein y Merzenich, 2003). Distintos autores especulan que la deficiencia del control inhibitorio puede relacionarse con las evidencias de una organización atípica de las minicolumnas corticales en el autismo, principalmente en áreas frontales y temporales, que intervienen en importantes procesos inhibitorios (Casanova et al., 2006).

Otros grupos difieren de los resultados anteriores (Milne et al., 2009). Las diferencias entre estos diversos resultados pueden deberse a la metodología utilizada en cada estudio (diseño del estímulo, métodos de análisis de datos, número de sujetos estudiados, características del grupo control) (Stroganova et al., 2012).

## **7.2. Primeros hallazgos y evolución de la relación entre epilepsia y trastornos del espectro autista**

La presencia de epilepsia en niños con TEA es documentada por primera vez por Leo Kanner en 1943 en su artículo donde describe el trastorno autista (Kanner, 1943).

### Caso 10

*“A John F. le vimos por primera vez el 13 de febrero de 1940, a la edad de dos años y cuatro meses [...]. En diciembre de 1942 y enero de 1943 tuvo dos series de convulsiones, con predominio del lado derecho, acompañadas de desviación de los ojos a la derecha y parálisis temporal del brazo derecho. El examen neurológico no mostró anormalidades. El fondo de ojo era normal. El EEG indicaba alteración focal en la región occipital izquierda [...].”* (Extraído y traducido de Kanner, 1943).

Posteriormente, en 1971, el mismo autor publica un estudio de seguimiento de los 11 pacientes que describe en su publicación de 1943. En el estudio de seguimiento detalla que dos de los 11 pacientes tienen epilepsia (Kanner, 1971).

*“Dos de los niños, John y Elaine (casos 10 y 11) desarrollaron crisis epilépticas. Las de John empezaron tres años después de su primera visita a la Clínica; después de permanecer en varias plazas residenciales, murió en 1966. Las convulsiones de Elaine empezaron entre los 25 y 30 años y ahora, a sus 39 años, todavía toma antiepilépticos y tranquilizantes; su EEG fue reportado como normal en 1950, cuando fue admitida en Latchworth Village, N. Y. State School. Más tarde fue transferida al Hudson River, N.Y. State Hospital, donde reside todavía.”* (Extraído y traducido de Kanner, 1971)

En las décadas de 1970 y 1980 se publican trabajos que empiezan a destacar la elevada proporción de niños con TEA que sufren epilepsia (Gubbay et al., 1970; Small, 1975; Deykin y MacMahon, 1979; Boyer et al., 1981; Gillberg et al., 1983; Soulayrol et al., 1984; Hoshino et al., 1987). Estos datos sirven para reforzar las primeras evidencias claras sobre el origen neurobiológico del autismo.

A finales de la década de 1980 se realiza un estudio sistemático de la correlación entre las alteraciones electroencefalográficas y autismo en una población de niños suecos nacidos entre las décadas de 1970 y 1980 (Olsson et al., 1988). En las décadas sucesivas, la cantidad de trabajos publicados aumenta sustancialmente (Volkmar y Nelson, 1990; Kawasaki et al., 1990; Gedye, 1991; Tuchman et al., 1991; Gillberg, 1991b; Lenti, 1992; Wong, 1993; Elia et al., 1995; Rossi et al., 1995). De igual manera, el progreso en el tratamiento digital de las señales EEG posibilita vastamente el análisis de la actividad EEG.

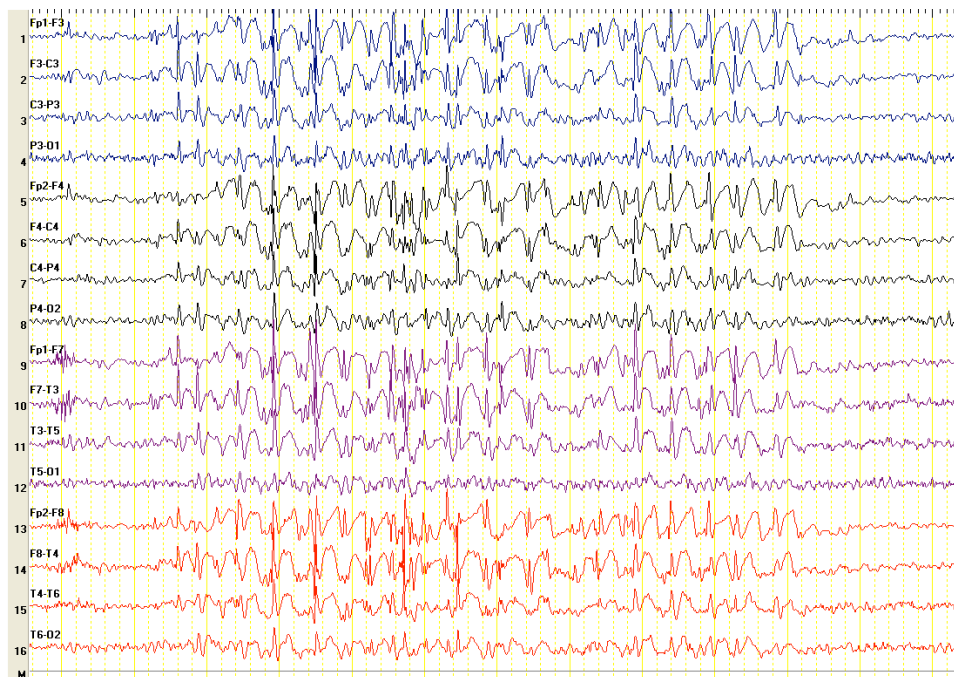
### **7.3. Frecuencia y tipos de epilepsia y actividad eeg epileptiforme en los trastornos del espectro autista**

Los estudios con EEG constatan el estrecho nexo entre los TEA y la epilepsia. La bibliografía especializada establece una frecuencia de epilepsia en los pacientes con TEA que varía entre el 2% y el 46%. Una frecuencia muy superior a la existente en la población general que se sitúa en el 2% - 3% (Mulligan y Trauner, 2014; El Achkar y Spence, 2015).

De todas las alteraciones EEG descritas en los pacientes con TEA, la presencia de actividad epileptiforme es la más frecuente (Mulligan y Trauner, 2014; Lee et al., 2011; Kim et al., 2006) (Figuras 6-10).

La presencia de crisis epilépticas en los pacientes con TEA idiopático es mayor que en la población general. Esto sugiere que la propia entidad TEA, por sí misma, se asocia a un aumento del riesgo de epilepsia (Parmeggiani et al., 2010).

En los pacientes con TEA se documenta tanto la presencia de epilepsia focal (la más frecuente) como epilepsia generalizada. También pueden darse convulsiones febriles (pueden preceder o no a la epilepsia). Del mismo modo, puede manifestarse cualquier tipo de crisis epiléptica, tanto crisis parciales (simples o complejas, con o sin generalización secundaria) como crisis generalizadas. Los tipos de crisis generalizadas más frecuentes en los pacientes con TEA son las ausencias típicas y atípicas, las crisis mioclónicas y las crisis tonicoclónicas generalizadas.



**Figura 6.** Registro EEG. Descargas paroxísticas generalizadas en un paciente con TEA.

Diversos estudios aportan posibles factores de riesgo de sufrir epilepsia entre los pacientes con TEA. Entre ellos destacan: la edad, el género, el déficit cognitivo, la presencia de otros problemas neurológicos o trastorno neurogenéticos asociados, existencia de una historia de regresión, problemas psiquiátricos de la madre durante el

embarazo e historia familiar de epilepsia (Hara, 2007; Spence et al., 2009; Ekinici et al., 2010; Yasuhara, 2010; Sansa et al., 2011).

Con respecto a la edad, existe una distribución bimodal de la epilepsia en los pacientes con TEA. Un primer pico de crisis epilépticas antes de los 5 años de edad, y un segundo pico en la adolescencia (después de los 10 años de edad) (Tuchman y Rapin, 1997).

Adicionalmente los trabajos evidencian una elevada frecuencia de actividad EEG epileptiforme interictal en los pacientes con TEA, que oscila entre el 6 y el 83% (Hrdlicka, 2008). Una frecuencia muy alta respecto a la población general que varía entre el 2% y el 8% (Parmeggiani et al., 2010).

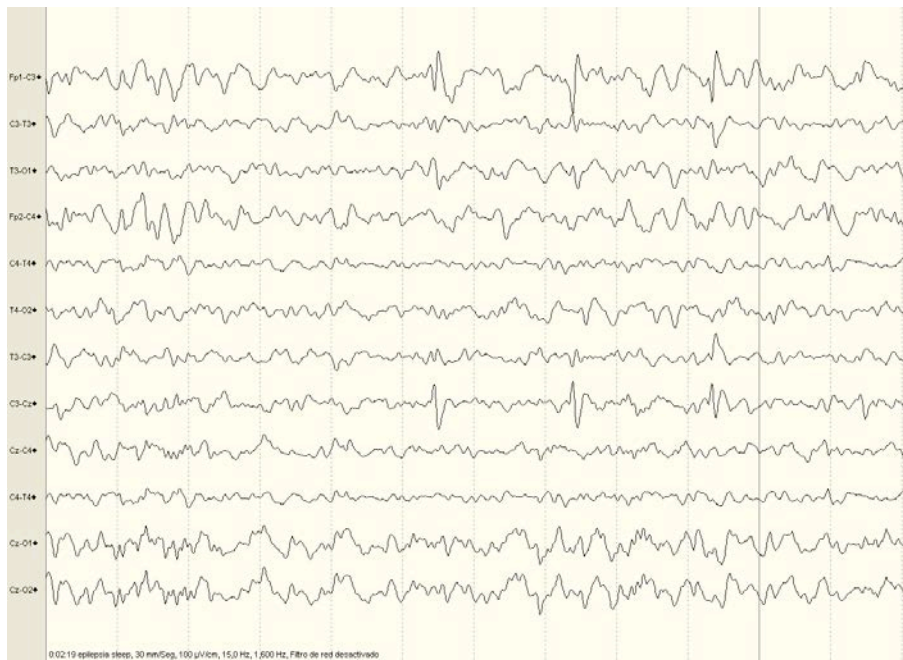
Es importante destacar que esta actividad epileptiforme puede presentarse en pacientes con TEA con y sin epilepsia, y podría considerarse un signo de disfunción cerebral. Esto plantea cuestiones sobre si esta actividad epileptiforme puede considerarse como un biomarcador de disfunción cortical en esta población, y si esta actividad tiene una asociación causal con alguno de los fenotipos de los TEA (Chez et al., 2006; Kim et al., 2006; Hara, 2007; Parmeggiani et al., 2007).

Diversos estudios sugieren que la actividad EEG epileptiforme, en ausencia de crisis clínicas, podría causar alteración cognitiva y conductual, así como disfunción en el desarrollo del lenguaje (Deonna y Roulet-Perez, 2006).

Cabe señalar que no existe un patrón específico de actividad epileptiforme en los pacientes con TEA. Desde el punto de vista topográfico, pueden ser focales, multifocales o generalizadas, y desde el punto de vista morfológico, pueden encontrarse puntas, complejos punta-onda o polipunta. La actividad epileptiforme focal se localiza con mayor frecuencia en las regiones frontales y temporales, seguidas de las regiones centrales, centrotemporoparietales, occipitales y parietales. Durante la niñez, las alteraciones aparecen en varias áreas, mientras que hacia la adolescencia son más predominantes en el área frontal (Hughes y Melyn, 2005; Chez et al., 2006; Yasuhara, 2010; Kawasaki et al., 2010) (Figuras 6-10).



**Figura 7.** Registro EEG. Descargas paroxísticas generalizadas en un paciente con TEA.

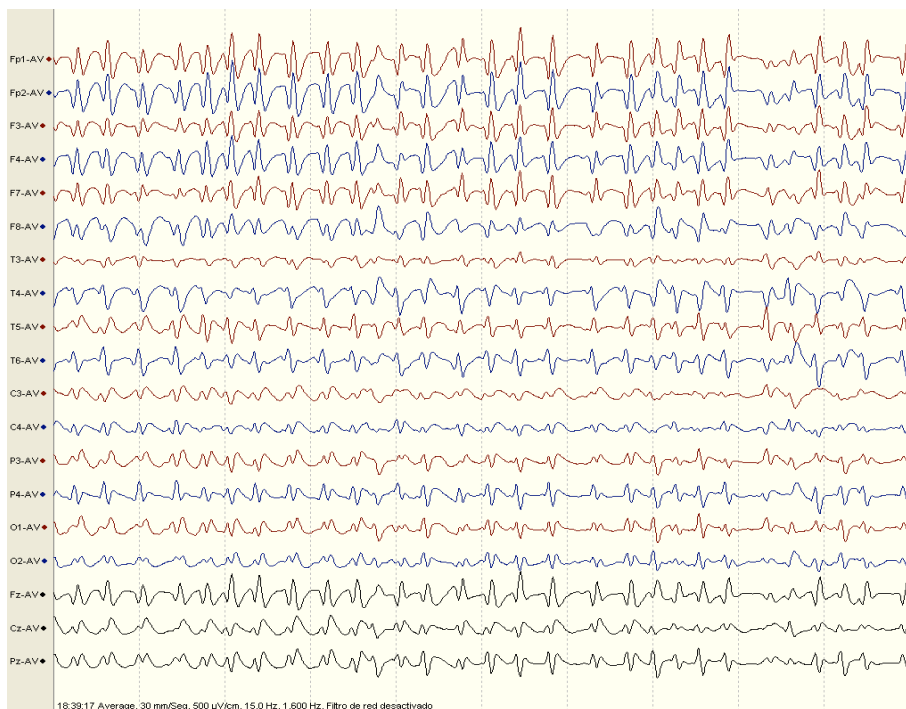


**Figura 8.** Registro EEG. Focalidad paroxística rolándica izquierda en forma de puntas (C3) en un paciente con TEA.





**Figura 9.** Registro EEG. Descargas paroxísticas en un paciente con TEA.



**Figura 10.** Registro EEG. Descargas de punta-onda en un paciente con TEA.

Diversos trabajos documentan que la detección de actividad EEG epileptiforme es mayor utilizando registros de larga duración que incluyan registro de sueño, comparados con los EEG de rutina; de hecho, algunas de estas alteraciones sólo están presentes durante el sueño, incluso en ausencia de crisis epilépticas.

La heterogeneidad de los resultados descritos en la bibliografía depende de las diferentes muestras y métodos de estudio.

#### **7.4. Relación de la epilepsia y las alteraciones epileptiformes con los trastornos del espectro autista**

Numerosos estudios investigan el vínculo entre epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y TEA, sin embargo es un aspecto muy debatido y los resultados obtenidos al respecto no son concluyentes.

En lo que respecta a la presencia de actividad epileptiforme en los pacientes con TEA, los investigadores se plantean diversas cuestiones: ¿La actividad epileptiforme es reflejo de una disfunción cortical en los TEA o son hallazgos meramente coincidentes pero no relacionados por su neurobiología? ¿La actividad epileptiforme está relacionada con los problemas conductuales y cognitivos de los pacientes con TEA? La propia naturaleza heterogénea de los TEA y de la epilepsia dificulta su investigación (Trauner, 2015).

Sobre la base de las consideraciones anteriores una probable explicación del solapamiento de epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y TEA es la existencia de un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores (glutamato) e inhibidores (GABA). Dicha situación conduciría a unos patrones de activación cortical anómalos y probablemente a un bajo umbral de crisis. Este desequilibrio estaría relacionado, entre otros factores, con el aumento del número de minicolumnas. Este hecho produciría un incremento localizado de activación en el entorno de una carencia de inhibición asociada.

Dentro de esta óptica, un tema de estudio es la asociación entre epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y regresión autista, que acontece alrededor del 30% de los niños con TEA, generalmente entre los 18 y 24 meses de edad sufren una regresión del desarrollo o una pérdida de habilidades anteriormente adquiridas (Tuchman y Rapin, 1997; Barger et al., 2013).

Como respuesta a esta situación Viscidi et al. (2013) realizan un estudio transversal en una población de 5815 niños y adolescentes con TEA. Comparan los niños y adolescentes con TEA con epilepsia respecto aquellos con TEA sin epilepsia en función

de sus características clínicas y demográficas. Los investigadores hallan una prevalencia media de epilepsia del 12,5% en los pacientes con TEA de 2 a 17 años de edad. Y del 26% entre los adolescentes con 13 o más años.

Además argumentan que la presencia de epilepsia está asociada con una mayor edad, una capacidad cognitiva más baja, un funcionamiento adaptativo más pobre, una capacidad lingüística más reducida, una historia de regresión del desarrollo y unos síntomas TEA más severos.

Los hallazgos de este estudio muestran que los niños con una historia de regresión tienen significativamente más probabilidad de sufrir epilepsia (6,7%) en comparación con los niños sin regresión (3,6%). Sin embargo cuando el modelo analítico se ajusta para la presencia de déficit cognitivo, la diferencia no se mantiene significativa. En este supuesto únicamente la edad permanece asociada con la epilepsia.

Diversos investigadores analizan este fenómeno y su nexos con la epilepsia, debido a la idea de que una encefalopatía epiléptica puede tener un papel en la etiología de los TEA. Sin embargo, los resultados son contradictorios, y la relación entre regresión y epilepsia en el autismo permanece sin clarificarse (Canitano et al., 2005; Baird et al., 2006a; Deonna y Roulet-Perez, 2006; Spence y Schneider, 2009).

Considerando lo expuesto existe un grupo de trabajos que demuestran un alto riesgo de presentar autismo en determinados tipos de epilepsia (espasmos infantiles, síndrome de Lennox-Gastaut). Al mismo tiempo hay un alto riesgo de autismo en niños que sufren el inicio de las crisis epilépticas a una edad inferior a los dos años. Si bien es cierto que estas observaciones no justifican una relación de causalidad entre autismo y epilepsia. De hecho hay escasa información publicada respecto a que la presencia de actividad EEG epileptiforme tiene un papel causal en el autismo.

El impacto sobre la función cognitiva y conductual ejercida por la presencia de actividad epileptiforme es un tema polémico. En este sentido existe información muy limitada respecto al posible efecto de la actividad epileptiforme en la conducta y funcionamiento cognitivo en los niños con TEA.

Además de lo expuesto, diversos trabajos señalan que es más probable observar presencia de actividad epileptiforme en niños con TEA con bajo cociente de inteligencia

o con categorías diagnósticas de TEA más graves (en trastorno autista respecto a síndrome de Asperger) (Mulligan y Trauner, 2014). Al estudiar niños con alteraciones EEG epileptiformes más graves (permanentes) se describen más problemas de conducta, sueño y atención que aquellos con alteraciones EEG menos persistentes (Lee et al., 2011). Mulligan y Trauner (2014) muestran que la presencia de actividad epileptiforme en niños con TEA está relacionada con una alta aparición de estereotipias motoras y que existe una notable asociación entre conductas agresivas y presencia de actividad EEG epileptiforme.

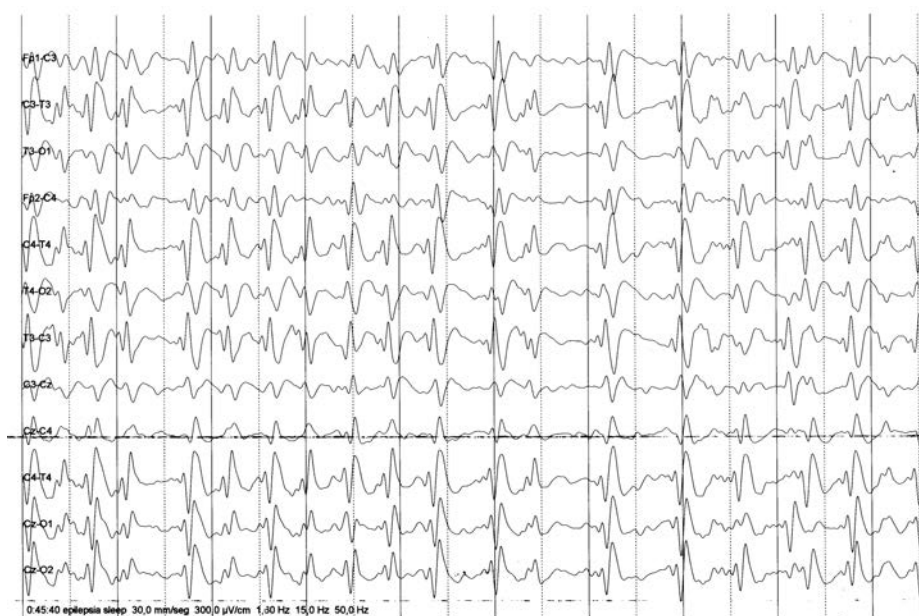
Diversos estudios demuestran alteraciones cognitivas sutiles y transitorias en sujetos con epilepsia y sin autismo durante el tiempo que tienen lugar las descargas epileptiformes (Fisch et al., 2003; Aldenkamp et al., 2004; Aldenkamp et al., 2010; Nicolai et al., 2006). La posibilidad que la actividad epileptiforme recurrente pueda causar alteraciones cognitivas, sociales o conductuales es muy difícil de demostrar.

Por otra parte, estudios con modelos animales documentan que la actividad epileptiforme interictal persistente en la corteza prefrontal iniciada durante el desarrollo cerebral conduce a déficits en la conducta social en ratas adultas, incluso aunque la presencia de actividad epileptiforme fuese no muy duradera. El trabajo indica que una actividad epileptiforme temprana y persistente puede tener efectos a largo plazo en la plasticidad sináptica y conduce a déficits que recuerdan a los que se describen en los pacientes con autismo (Herman et al., 2014).

Adicionalmente, estudios con ratas con crisis epilépticas en edad muy temprana de la vida causan trastornos en la sociabilización, asimismo presentan un umbral de crisis muy bajo, indicando un desequilibrio excitación/inhibición. Así se produciría una alteración de la conectividad entre regiones cerebrales durante la maduración cerebral (Holmes et al., 2015).

En este sentido y para ilustrar lo señalado, la esclerosis tuberosa es un modelo de trastorno asociado con una alta incidencia de autismo y actividad epileptiforme. En este caso la actividad epileptiforme persistente en regiones cerebrales específicas (particularmente el lóbulo temporal), durante el desarrollo cerebral temprano conduciría a largo plazo a déficits comunicativos y sociales (Numis et al., 2011).

Otro paradigma destacado es el síndrome de Landau-Kleffner caracterizado por una afasia adquirida en asociación con la presencia de actividad EEG epileptiforme temporal bilateral y persistente durante el sueño (Figura 11). Esta actividad epileptiforme está asociada a una pérdida de lenguaje caracterizada por una agnosia verbal auditiva grave combinada con una alteración importante del lenguaje expresivo. También se producen considerables trastornos conductuales (hiperactividad y problemas atencionales) y patrones de comportamiento similares a los de los pacientes con TEA (Stefanatos, 2011; Deonna y Roulet-Perez., 2010).



**Figura 11.** Registro EEG. Punta-onda continua durante el sueño en un paciente con síndrome de Landau-Kleffner.

De los anteriores planteamientos se especula que la actividad epileptiforme podría jugar un papel causal en los déficits cognitivos y conductuales cuando la actividad epileptiforme se presenta durante el desarrollo cerebral temprano.

El término “crisis subclínica” es ambiguo porque puede aplicarse por un lado a la presencia de actividad epileptiforme en el EEG sin manifestaciones cognitivas, conductuales o motoras, o evidente trastorno de la conciencia, y por otro lado, a las crisis sutiles que se encuentran al límite de la observación clínica. Dicho esto, la relevancia clínica de las crisis subclínicas es incierta.

Se deben distinguir diferentes supuestos del término crisis subclínica. En primer lugar, crisis epilépticas no reconocidas como tales, que son confundidas con conductas autísticas. En segundo lugar, crisis clínicamente evidentes, pero el EEG no detecta actividad epileptiforme interictal porque la actividad epileptiforme procede de estructuras profundas (órbitofrontal, mesiofrontal, mesiotemporal) y no es captada por el EEG. En tercer lugar, no hay presencia de crisis clínicas, pero existe actividad EEG epileptiforme (focal, multifocal o generalizada) (Roulet-Perez y Deonna, 2006). En torno a estos factores, la difícil cuestión, que incita mucha controversia, es la interpretación de esta actividad epileptiforme. Así, ¿esta actividad epileptiforme es una consecuencia de la disfunción cerebral responsable de los TEA o es la causa (o al menos cooperador importante) del trastorno? No existe una resolución eficaz a esta pregunta, de forma que se debe valorar en el contexto de cada caso particular.

Ante la situación planteada, algunos autores consideran que la epilepsia y las crisis subclínicas no contribuyen a la clínica de los niños con TEA. Por el contrario, otros autores valoran que la presencia de actividad epileptiforme persistente (focal, multifocal o generalizada), presente desde una edad temprana en regiones cerebrales especialmente vulnerables, limita la plasticidad e impide la formación de redes neurales adecuadas, y así podría contribuir a algunas características cognitivas y conductuales de los niños con TEA. Muñoz-Yunta et al. (2003) observan distintos tipos de crisis subclínicas como episodios de crispación palpebral sostenida, miradas fijas y acción de taparse los oídos (Lewine et al., 1999).

Sin embargo, a pesar de todos los enfoques teóricos anteriores no existe una evidencia directa de que la actividad epileptiforme esté asociada directamente con las características clínicas de los pacientes con TEA.

## **8. Magnetoencefalografía en los trastornos del espectro autista**

### **8.1. La magnetoencefalografía**

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica neurofisiológica no invasiva que posibilita el registro de la actividad funcional del cerebro mediante la captación de campos magnéticos originados por el flujo de corriente eléctrica intracelular (corriente

primaria o de origen) producido en las dendritas de las neuronas piramidales. Los campos magnéticos cerebrales se forman como consecuencia de la adición temporal y espacial de la actividad eléctrica postsináptica neuronal. Esto genera una actividad cerebral magnética homogénea, diferenciada y localizada, susceptible de ser registrada y analizada (Ortiz et al., 2003).

La combinación de la MEG con una RM permite incorporar la representación del origen de la fuente magnética (actividad epileptiforme interictal) en la imagen RM del paciente. Esta medida directa de la actividad neuronal posibilita obtener mapas de la actividad cerebral con una alta resolución tanto espacial (en milímetros), como temporal (en milisegundos), es decir, proporciona una mejor detección y precisión de la ubicación de la fuente de actividad cerebral junto con una elevada capacidad de análisis temporal de esta actividad. Esto facilita el examen de la actividad cerebral subyacente de las diferentes funciones cerebrales, así como el estudio secuencial sobre la evolución del procesamiento de dicha actividad cerebral a través de las vías neurales.

#### 8.1.1. Instrumentación

Los equipos de MEG disponen de entre 148 y 306 sensores magnéticos, unidos a un EEG de 32 a 64 canales que proporcionan un registro simultáneo, y envuelven toda la cabeza del paciente (Figura 12).

La actividad magnética cerebral está dentro del orden de magnitud de  $10^{-12}$  teslas (T) (durante puntas epilépticas interictales a  $10^{-14}$  T), en consecuencia se requieren instrumentos de medida sumamente sensibles.

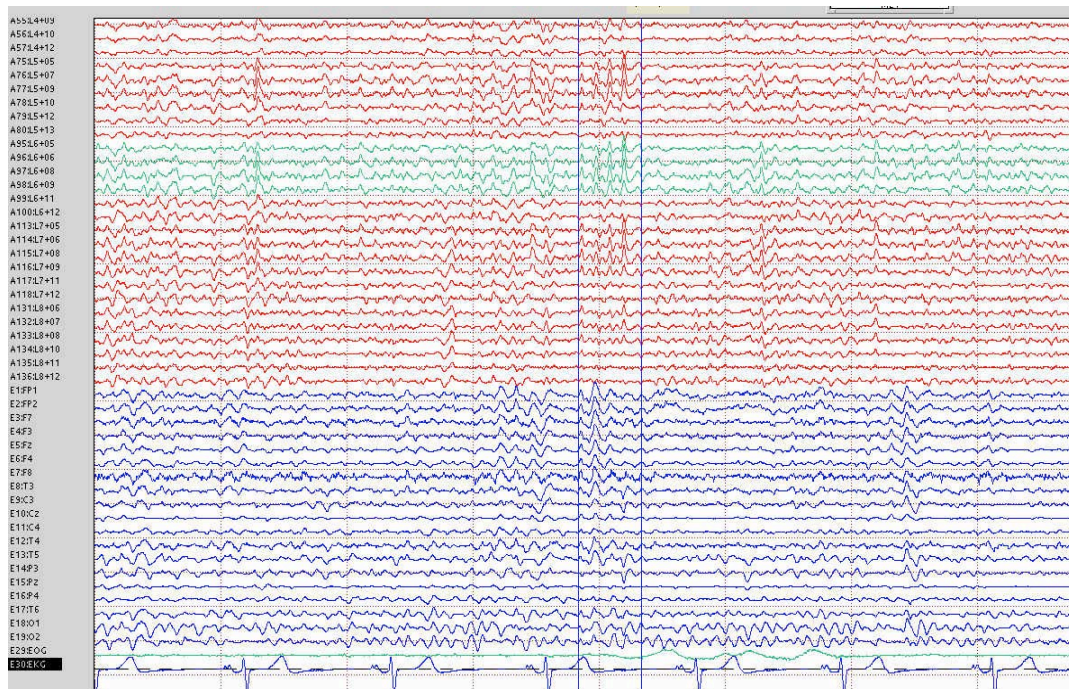
La detección de esta minúscula actividad magnética es factible a través del superconductor cuántico interferencial o SQUID (*Superconducting QUantum Interference Device*). El SQUID está formado por un anillo superconductor de niobio interrumpido por una o dos láminas aislantes denominadas uniones de Josephson, ensamblados a bobinas receptoras de flujo que trabajan a temperaturas próximas al cero absoluto.

Los sensores magnéticos son un elemento fundamental del sistema. Estos están constituidos de una carcasa de plástico duro que incluye las espiras de detección, el

SQUID y el sistema electrónico incorporado. Para mantener el estado de superconductividad, dichos dispositivos deben estar refrigerados a temperaturas muy bajas, por este motivo se sitúan en el interior de cámaras criogénicas que contienen helio líquido a temperaturas cercanas al cero absoluto (-269 °C).

Los sensores deben tener suma sensibilidad a las señales diana, así como una ínfima sensibilidad al ruido (externo y del propio paciente), también una enorme eficiencia refrigeradora y de adquisición de datos.

A fin de conseguir mediciones óptimas (mínima alteración posible producida por los campos magnéticos externos), el equipo MEG se sitúa dentro de una habitación aislada con elementos de elevada permeabilidad magnética y baja coercitividad como las aleaciones de hierro y níquel (Parra et al., 2002).



**Figura 12.** Registro MEG-EEG simultáneo. Canales MEG (trazado superior de color rojo y verde). Canales EEG (trazado inferior de color azul).

### 8.1.2. Ventajas e inconvenientes de la MEG respecto al EEG

La MEG presenta diversas ventajas respecto al EEG. En primer término, posee mayor resolución espacial que el EEG. El emplazamiento de la actividad cerebral se efectúa de



manera directa (actividad intracelular de las neuronas) y sin atenuación, distorsión o transformación al traspasar los tejidos. La MEG tiene una resolución espacial menor a 1 mm. Esta alta resolución espacial, unida al elevado número de sensores magnéticos, proporciona una valoración de la actividad cerebral en una región específica y en la totalidad del cerebro. El error de localización de fuentes magnéticas de la MEG es inferior a los 3,5 mm. En cambio el EEG, al emplear el modelo esférico, muestra errores en la ubicación de entre 10 y 30 mm.

En segundo término, la MEG tiene mayor idoneidad de análisis y disposición de la información obtenida. Estas particularidades posibilitan medir la actividad cerebral en ms y construir mapas funcionales de la actividad cerebral estructurados en tiempo y espacio. Por consiguiente, puede examinar y rastrear la actividad cerebral subyacente de las funciones cerebrales (simples y complejas). Asimismo, permite analizar la secuencia temporal de propagación de dicha actividad cerebral.

Por último, la MEG no requiere el uso de electrodos ni de referencia.

Por el contrario, la MEG presenta el inconveniente que la amplitud de la señal disminuye con el cuadrado de la distancia, de forma que no consigue localizar fuentes profundas, como a nivel de tálamo. Asimismo la resolución temporal de la MEG es próxima a la del EEG.

## **8.2. Detección de la actividad magnética cerebral**

La disposición de las señales electromagnéticas depende de la posición y ubicación de las neuronas. La MEG es prioritariamente sensible a los campos magnéticos originados en la corteza cerebral, aunque existen sistemas que cubren la cabeza completa y emplean estructuras de sensor múltiple capaces de localizar actividad en regiones subcorticales.

La MEG detecta específicamente el componente tangencial, en cambio el EEG localiza tanto componentes radiales como tangenciales. Por esta razón la MEG es más sensible a la actividad originada en los surcos y cisuras cerebrales. Como consecuencia, cuando las neuronas se activan, crean una corriente eléctrica en dirección perpendicular (vector eléctrico) a la superficie cortical. Debido a las razones expuestas cuando un numeroso

conjunto de neuronas piramidales se activan de modo sincronizado, sus vectores eléctricos individuales se suman resultando un vector eléctrico total superior.

Las corrientes corticales durante la actividad cerebral presentan pautas de activación que adoptan el modelo de dipolo de corriente eléctrica, tal como acontece en el conjunto de neuronas piramidales agrupadas en paralelo.

Dado que en una neurona aislada, el flujo de corriente es minúsculo, es necesario superponer la actividad de una gran cantidad de neuronas para formar una señal magnética que pueda ser detectada y evaluada en la superficie de la cabeza. La disposición espacial de las neuronas es decisiva para este método sumatorio. Dicho método sumatorio temporal y espacial precisa que las neuronas estén alineadas en una orientación paralela y que se activen simultáneamente.

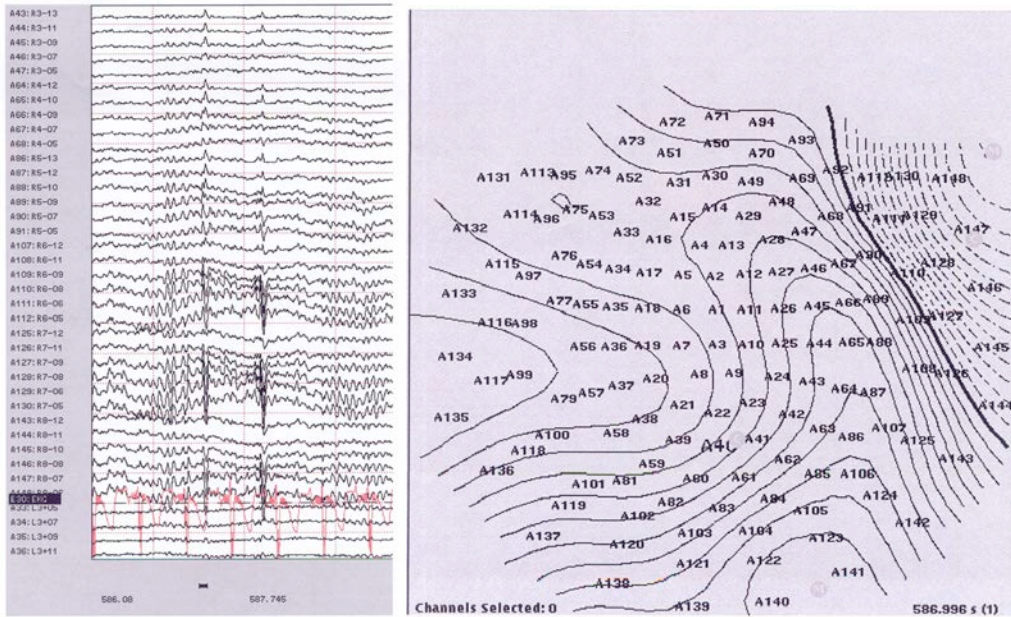
Para modelar los datos MEG se emplea el modelo dipolo equivalente de corriente (ECD) especificado por una orientación, localización y fuerza conocidas. Se estima que la señal detectada en la superficie de la cabeza es la proyección del centro de los recubrimientos de dipolos activos en un momento determinado.

### **8.3. Registro de la actividad magnética cerebral**

Las señales magnéticas se transforman en voltaje, entonces se remiten a unos equipos electrónicos para su digitalización y subsiguiente análisis.

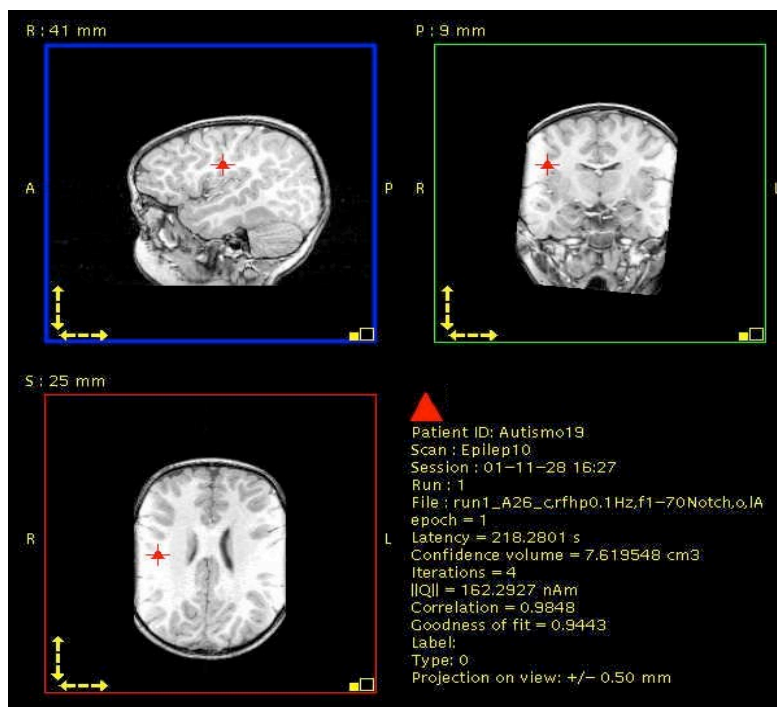
El registro MEG está configurado por ondas de morfología bastante similar al trazado EEG. No obstante, la MEG posee ciertas singularidades como la capacidad de detectar determinados ritmos, por ejemplo la actividad cerebral de frecuencia gamma que no es posible captarla con el EEG. Si bien es cierto que la interpretación del registro MEG es afín a la del EEG.

En cada canal de la MEG se registra una sucesión de ondas simbolizando las señales magnéticas en relación al tiempo y a la localización. Estos datos se representan en un mapa de perímetro de los isocampos. Dicho mapa marca la ubicación de la fuente de actividad magnética (Figura 13).



**Figura 13.** Registro MEG y localización de la fuente de actividad magnética.

Los datos MEG se superponen sobre una imagen RM para configurar una imagen compuesta llamada MSI (*Magnetic Source Imaging*) o imagen de la fuente del campo magnético. La locución MSI indica la integración de dos técnicas, la MEG y la imagen anatómica, en general RM (Figura 14).



**Figura 14.** Imagen MSI. Representación de los dipolos (triángulos rojos) asociados a la localización de actividad epileptiforme en un paciente con TEA.

La propiedad de la MSI es calcular los campos magnéticos originados por la actividad cerebral, situar las fuentes de estos campos y superponer estos emplazamientos sobre imágenes cerebrales anatómicas.

Para localizar dipolos en la corteza cerebral se emplea el algoritmo matemático denominado MUSIC (*Multiple Signal Classification Analysis*), se trata de un sistema de búsqueda de dipolos que examina la viabilidad de máxima probabilidad de encontrar un dipolo óptimo con una correlación superior al 70%.

#### **8.4. Estudios MEG en los trastornos del espectro autista**

La MEG contribuye el estudio de las bases neurofisiológicas de los TEA. La aplicación del registro MEG en los pacientes con TEA radica en diversos aspectos tales como, el estudio dinámico de la actividad cerebral, el análisis del procesamiento neural, así como definir y promover la caracterización de la actividad epileptiforme y la epilepsia subclínica en los niños con TEA.

Un amplio número de trabajos con MEG en niños con TEA están focalizados al estudio del procesamiento neural (Kikuchi et al., 2016). Dentro de esta óptica destacan los estudios de las respuestas evocadas o inducidas por estímulos externos, ya sean estímulos auditivos, visuales (Kylliäinen et al., 2006; Wright et al., 2012; Richard et al., 2013; Leung et al., 2014; Leung et al., 2015) o somatosensoriales (Marco et al., 2012).

La respuesta evocada auditiva es notablemente más estudiada en niños con TEA. Las respuestas cerebrales a los estímulos auditivos se analizan como indicador fisiológico de la adquisición del lenguaje, la lateralidad cerebral, la conectividad cerebral y la hipersensibilidad auditiva. En estos estudios se examinan los componentes del campo evocado auditivo (AEF) (Matsuzaki et al., 2014; Edgar et al., 2014; Yoshimura et al., 2013; Roberts et al., 2013; Matsuzaki et al., 2012; Orekhova et al., 2012; Pérez Velazquez y Galan, 2013; Schmidt et al., 2009; Oram Cardy et al., 2005a; Oram Cardy et al., 2004; Gage et al., 2003a; Gage et al., 2003b), el potencial de disparidad (*mismatch field*, MMF) (Roberts et al., 2011; Oram Cardy et al., 2005b; Tecchio et al., 2003) o las oscilaciones gamma (Wilson et al., 2007).

La respuesta evocada visual se examina para el estudio del procesamiento de caras.

Otro grupo de trabajos analizan la actividad cerebral durante tareas cognitivas, por ejemplo en una tarea de control inhibitorio (Vara et al., 2014) o al escuchar una historia (Clumeck et al., 2014).

Y otro grupo de estudios analizan la actividad cerebral espontánea, es decir en ausencia de una tarea explícita. La actividad espontánea proporciona información sobre el estado cerebral de la persona (vigilia o estado de alerta) y la maduración cerebral. Además juega un papel importante durante el desarrollo cerebral, tal como en la formación de redes neurales y la sinaptogénesis. En estos estudios se analiza el espectro de potencia de las ondas cerebrales (Cornew et al., 2012; Hiraishi et al., 2015), la conectividad cerebral (Pérez Velázquez et al., 2009; Ghanbari et al., 2012; Domínguez et al., 2013; Pérez Velázquez et al., 2013; Kikuchi et al., 2013a; Kikuchi et al., 2013b; Ye et al., 2014; Kikuchi et al., 2015) y la actividad epileptiforme (Lewine et al., 1999; Muñoz-Yunta et al., 2008)

#### 8.4.1. Detección y localización de actividad epileptiforme

La MEG posibilita la detección y el estudio más preciso de la actividad epileptiforme en pacientes con TEA en virtud de su mayor resolución espacial en comparación con el EEG y su capacidad de registro de la actividad eléctrica primaria mediante la captación de campos magnéticos.

Lewine et al. (1999) y Muñoz-Yunta et al. (2008) investigan la actividad epileptiforme en niños con TEA. Ambos grupos localizan mayoritariamente actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas además describen la presencia de conductas inusuales (episodios de crispación palpebral, gritos repentinos y acciones de taparse los oídos) en los niños con TEA que podrían ser consideradas crisis subclínicas (Lewine et al., 1999; Muñoz-Yunta et al., 2003; Muñoz-Yunta et al., 2008).

#### 8.4.2. Estudio del procesamiento neural auditivo

La sensibilidad de la MEG permite detectar alteraciones en el procesamiento auditivo a través de la medición de las respuestas evocadas auditivas M50 y M100 generadas en la corteza cerebral (Roberts et al, 2008).

El retraso del procesamiento auditivo en el hemisferio derecho (retraso de la respuesta M50) en niños con TEA se relaciona con la alteración en la comprensión del lenguaje. La onda M50 se genera en la circunvolución temporal superior y está implicada en alteraciones del lenguaje receptivo (Oram-Cardy et al, 2004).

La perturbación de la asimetría descrita en los pacientes con TEA puede documentarse con la onda M100 que se localiza cerca de la circunvolución de Heschl y el plano temporal. Diversos estudios no describen evidencias de asimetría antero-posterior M100 ni tampoco determinan un patrón estable entre hemisferio izquierdo y derecho. Estos resultados muestran un patrón heterogéneo de asimetría. La ausencia de asimetría es consistente con los hallazgos estructurales en las áreas del lenguaje y el reducido volumen del plano temporal en el hemisferio izquierdo (Rojas et al., 2005; Schmidt et al., 2009).

La MEG ofrece la resolución temporal necesaria para analizar la actividad cortical y detectar perturbaciones en el procesamiento temporal rápido, que se asocian a niños con trastornos del lenguaje y TEA. Esta disfunción puede contribuir a un desarrollo del lenguaje deficiente, debido a que interfiere con el procesamiento para la percepción del habla (Oram-Cardy et al., 2005a).

Diversos estudios MEG analizan la especialización funcional del lenguaje en niños con TEA y se observa que siguen trayectorias madurativas opuestas en la lateralización del lenguaje (Flagg et al., 2005). Al realizar un mapeo funcional durante una tarea lingüística se obtiene una organización cortical atípica del lenguaje. Asimismo se detecta hiperexcitabilidad cortical (Frye et al., 2009).

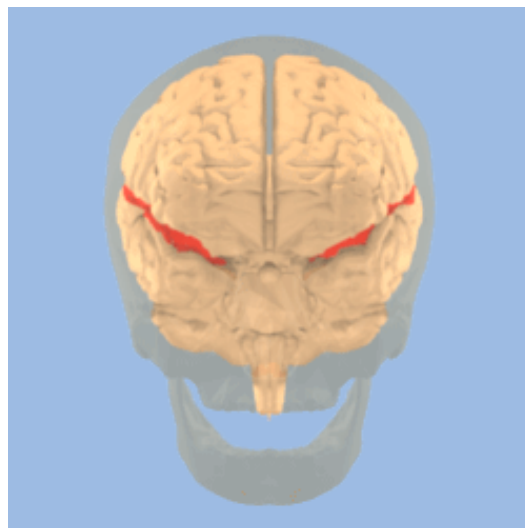
Tanto en niños como en adultos con TEA se describe un procesamiento retrasado en el área temporal izquierda para la detección de sonidos del habla. Estas alteraciones en la

discriminación de sonidos pueden contribuir al déficit del lenguaje (Kasai et al., 2005; Oram-Cardy et al., 2005b)

## 9. Estudio de las áreas perisilvianas en los trastornos del espectro autista

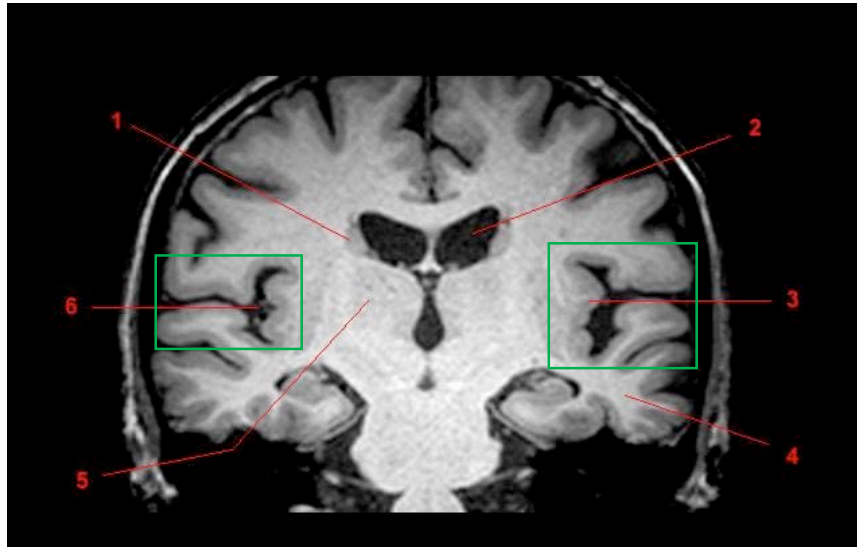
Las áreas perisilvianas se ubican en las inmediaciones de la cisura de Silvio o surco lateral. La cisura de Silvio es el surco más profundo de la corteza cerebral. Conformar la frontera entre los lóbulos cerebrales frontal y temporal en su parte inferior, asimismo entre los lóbulos parietal y temporal en su parte superior. Dicha cisura está flanqueada por los lóbulos frontal inferior, temporal superior y parietal inferior (Figuras 15-16).

La cisura de Silvio es anatómicamente asimétrica. Es más larga en el hemisferio izquierdo respecto al derecho. Esta conformación se encuentra en la mayoría de la población infantil y adulta, además la anatomía de la cisura de Silvio se relaciona con la dominancia manual y las capacidades lingüísticas (Idowu et al., 2014).



**Figura 15.** Cisura de Silvio.

Fuente: Lateral sulcus or Sylvian fissure of human brain. De Vector data were generated by Life Science Databases (LSDB). Computer animation was generated by was\_a\_bee. - vector data is by BodyParts3D[1]. Coloring and animation are by was\_a\_bee., CC BY-SA 2.1 jp, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8814398>.



**Figura 16.** Imagen de resonancia magnética cerebral (corte coronal). 1: Núcleo caudado, 2: Ventrículo lateral, 3: Ínsula, 4: Lóbulo temporal, 5: Tálamo, 6: Cisura de Silvio. Cisura de Silvio señaladas con un rectángulo verde en ambos hemisferios cerebrales.

Fuente: [http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=cisura\\_de\\_silvio#cisura\\_de\\_silvio](http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=cisura_de_silvio#cisura_de_silvio). CC Attribution-Share Alike 4.0 International

Las áreas perisilvianas constituidas por regiones cerebrales frontales, temporales y parietales conectadas por el fascículo arcuato forman redes neurales especializadas que tienen una función esencial en el desarrollo del lenguaje. La adquisición de las habilidades lingüísticas depende de la maduración progresiva de estas redes neurales perisilvianas que generalmente están lateralizadas (Budisavljevic et al., 2015).

Se identifican una importante cantidad de genes durante el desarrollo fetal del cerebro que pueden contribuir a la estructura y función de las áreas anteriores y posteriores de la corteza perisilviana. Durante este periodo del desarrollo fetal (hacia la mitad de la gestación) se produce un pico de neurogénesis y de migración neuronal, una etapa que es esencial para la especialización funcional de la corteza cerebral (Abrahams et al., 2007).

Levitt et al. (2003) describen diferencias significativas de los patrones de surcos en niños con TEA en el surco frontal superior, la cisura de Silvio, el surco frontal inferior, surco temporal superior y surco olfatorio. Los autores relacionan estas regiones cerebrales con funciones tales como el lenguaje, la memoria de trabajo, el procesamiento de las emociones y el contacto visual.

Las áreas perisilvianas claves para las funciones lingüísticas incluyen regiones posteriores (circunvolución de Heschl y circunvolución temporal superior incluyendo el

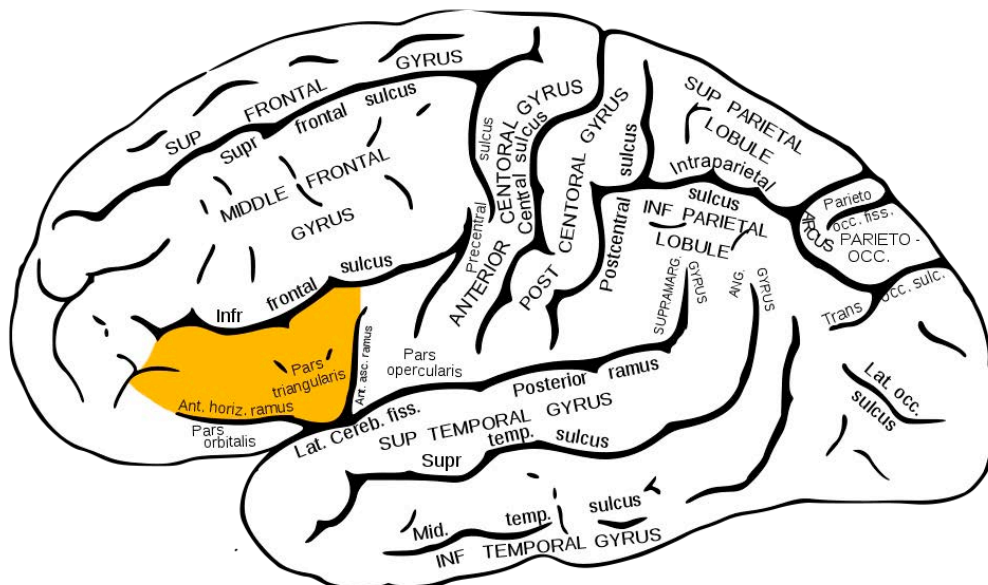


plano temporal) y regiones frontales (pars triangularis y pars opercularis). Pars triangularis junto con pars opercularis forman el área de Broca (Knaus et al., 2008) (Figuras 17-19).



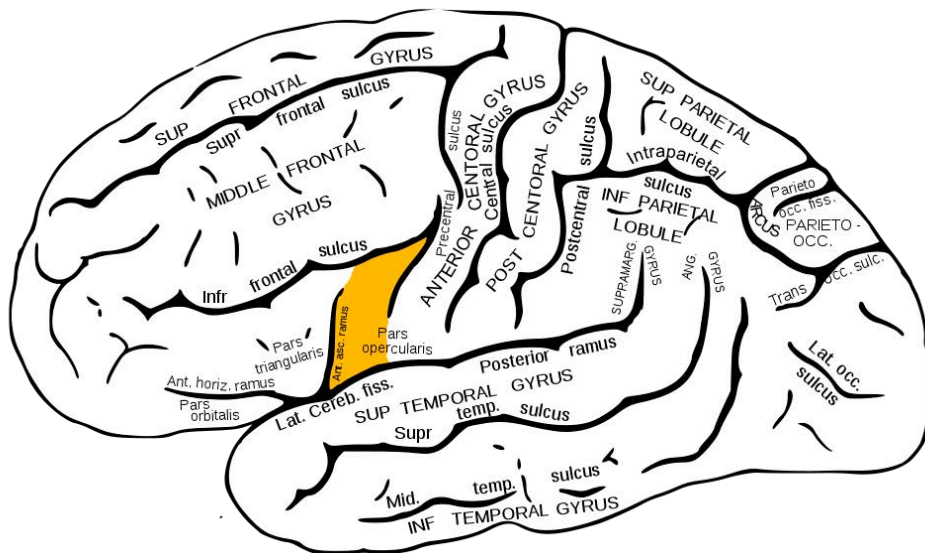
**Figura 17.** Ubicación del área de Broca (color rojo). Comprende pars opercularis y pars triangularis de la circunvolución frontal inferior.

Fuente: <https://www.lifeder.com/area-de-broca/> By 3D brain data is from Anatomography. - 3D brain data is from Anatomography., CC BY-SA 2.1 jp, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17317305>



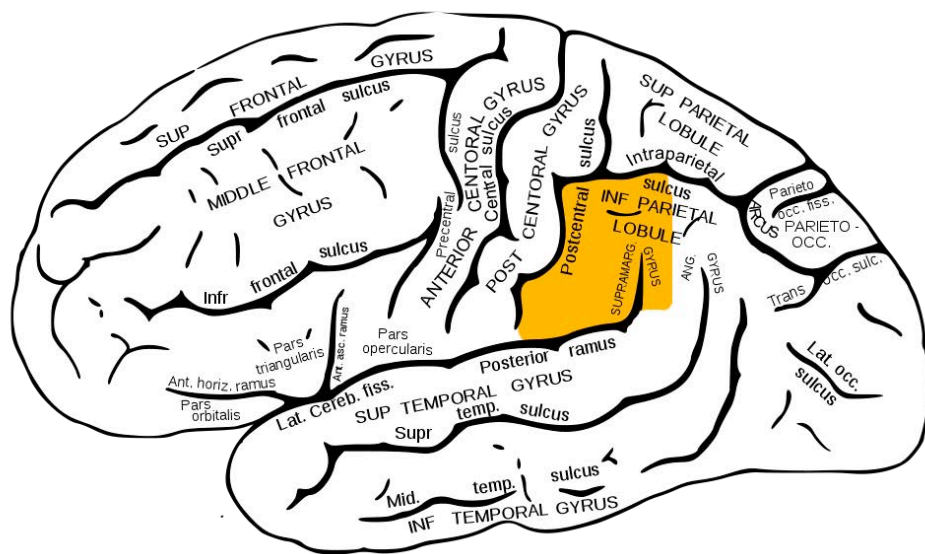
**Figura 18.** Ubicación del pars triangularis de la circunvolución frontal inferior.

Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726\\_triangular\\_part\\_of\\_IFG.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726_triangular_part_of_IFG.png) By Gray, vectorized by Mysid, coloured by was\_a\_bee. (File:Gray726.svg) [Public domain], via Wikimedia Commons



**Figura 19.** Ubicación del pars opercularis de la circunvolución frontal inferior.

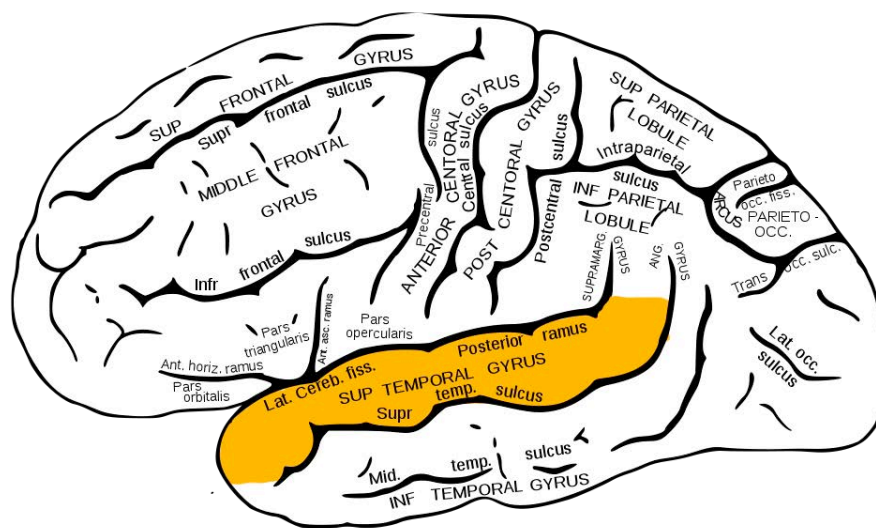
Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726\\_opeclar\\_part\\_of\\_IFG.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726_opeclar_part_of_IFG.png) By Gray, vectorized by Mysid, coloured by was\_a\_bee. (File:Gray726.svg) [Public domain], via Wikimedia Commons



**Figura 20.** Ubicación de la circunvolución supramarginal.

Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726\\_supramarginal\\_gyrus.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AGray726_supramarginal_gyrus.png) By Gray, vectorized by Mysid, coloured by was\_a\_bee. (File:Gray726.svg) [Public domain], via Wikimedia Commons

El lóbulo parietal inferior (circunvolución supramarginal) tiene un papel fundamental en la representación de los movimientos y las habilidades motoras adquiridas (praxias) (Figura 20). Tanto la producción como el entendimiento de una acción están relacionados con el desarrollo del lenguaje así como la comprensión del habla y los gestos comunicativos (Knaus et al., 2012).



**Figura 21.** Ubicación de la circunvolución temporal superior.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%3AGray726\\_superior\\_temporal\\_gyrus.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%3AGray726_superior_temporal_gyrus.png) By Gray, vectorized by Mysid, coloured by was\_a\_bee. (File:Gray726.svg) [Public domain], via Wikimedia Commons

Diversos trabajos de neuroimagen estructural y funcional investigan los sustratos neurobiológicos del lenguaje en los pacientes con TEA.

Los estudios estructurales de las áreas del lenguaje anteriores en los pacientes con TEA aportan hallazgos inconsistentes. Estos trabajos describen asimetrías volumétricas atípicas en el área de Broca (Joseph et al., 2014). Abell et al. (1999) encuentran una disminución del volumen de SG izquierda en pars opercularis en pacientes adultos con TEA al compararlos con un grupo control. Asimismo, Herbert et al. (2005) describen hallazgos similares. Estos autores determinan una disminución de la asimetría de pars triangularis a la izquierda y un incremento de la asimetría de pars opercularis a la derecha en niños con TEA respecto a niños con desarrollo típico. Sin embargo otros trabajos describen resultados opuestos, en los que se observa una asimetría de pars triangularis a la derecha en niños con TEA (de Fossé et al., 2004; Herbert et al., 2002). De Fossé et al. (2004) encuentran que niños con trastorno específico del lenguaje y niños con TEA con trastorno del lenguaje tienen asimetría de pars opercularis y pars triangularis a la derecha, mientras que los niños con desarrollo típico y los niños con TEA sin trastorno del lenguaje tienen asimetría de pars opercularis y pars triangularis a la izquierda. Por el contrario, McAlonan et al. (2005) describen un volumen derecho más pequeño de pars triangularis en niños con TEA al compararlos con niños con desarrollo típico.

Los estudios estructurales de las regiones posteriores del lenguaje también aportan resultados inconsistentes. Estos trabajos describen asimetrías volumétricas atípicas en el área de Wernicke (Joseph et al., 2014). Rojas et al. (2002) obtienen una disminución del volumen de sustancia gris (SG) en el plano temporal izquierdo en pacientes adultos con TEA al compararlos con un grupo control, resultando una mayor asimetría del plano temporal a la izquierda en el grupo control. McAlonan et al. (2005) también describen un decremento del volumen de SG en la circunvolución temporal superior izquierda en niños con TEA al compararlos con un grupo de niños neurotípicos. Sin embargo, otros estudios obtienen resultados opuestos. Éstos especifican una mayor asimetría del plano temporal a la izquierda en niños con TEA al compararlos con niños neurotípicos (de Fossé et al., 2004; Herbert et al., 2002; Herbert et al., 2005). Boddaert et al. (2004) encuentra una disminución de SG bilateralmente en la circunvolución temporal superior en un grupo de pacientes con TEA al compararlos con un grupo control, mientras que Bigler et al., (2003) no hallan diferencias ni en volumen ni en asimetría en la circunvolución temporal superior (Figura 21).

Los primeros estudios de neuroimagen funcional mediante PET y RM funcional usan paradigmas pasivos para inspeccionar el procesamiento auditivo del lenguaje. Estos trabajos hallan una disminución de la activación temporal y un decremento de la lateralización izquierda en los pacientes con TEA respecto al grupo control (Boddaert et al., 2003, 2004; Gervais et al., 2004; Müller et al., 1998,1999; Redcay y Courchesne, 2008a).

Los estudios de neuroimagen funcional en pacientes con TEA demuestran diferencias en los patrones de activación en las áreas de Broca y Wernicke durante tareas de procesamiento lingüístico (semántica, sintaxis...). Dado que varios trabajos describen una disminución de activación en el área de Broca (Gaffrey et al., 2007; Harris et al., 2006; Just et al., 2004; Kana et al., 2006) así como un incremento de activación en el área de Wernicke (Harris et al., 2006; Just et al., 2004).

Por el contrario otros trabajos hallan una mayor activación y mayor volumen en el área de Broca en los niños y adolescentes con TEA en comparación con los sujetos controles. El incremento de volumen está presente durante la niñez y adolescencia (Knaus et al., 2008, 2009).

Diversos trabajos examinan la lateralidad del lenguaje en los pacientes con TEA y encuentran una lateralización izquierda reducida o inversa (a la derecha) de las funciones lingüísticas en los niños y adultos con TEA (Boddaert et al., 2003; Dawson et al., 1989; Eyler et al., 2012; Kleinhans et al., 2008; Knaus et al., 2010; Müller et al., 1999; Redcay y Courchesne, 2008a; Takeuchi et al., 2004; Wang et al., 2006).

El análisis de las respuestas evocadas corticales a estímulos auditivos lingüísticos muestran asimetría inversa (derecha mayor que izquierda) en niños con TEA al compararlos con niños neurotípicos (Dawson et al., 1986; 1989).

Se describen resultados similares en estudios con RM funcional al realizar tareas lingüísticas, hallando una lateralidad izquierda reducida o una dominancia del hemisferio derecho en los pacientes con TEA respecto a los pacientes controles (Kleinhans et al., 2008; Knaus et al., 2008; Takeuchi et al., 2004).

Estudios de procesamiento auditivo utilizando MEG encuentran un incremento de la asimetría a la derecha en los pacientes con TEA, al contrario del grupo control que muestra una mayor asimetría a la izquierda (Flagg et al., 2005).

Sin embargo, los hallazgos respecto a la relación entre la lateralización funcional del lenguaje y las capacidades lingüísticas en los pacientes con TEA son inconsistentes (Dawson et al., 1989; Redcay y Courchesne, 2008a; Knaus et al., 2010).

Existen evidencias que la lateralidad del lenguaje está asociada con las medidas anatómicas de las áreas perisilvianas relacionadas con el lenguaje, aunque este planteamiento está muy poco estudiado en los TEA (Knaus et al., 2010).

Al examinar la actividad cerebral espontánea en niños con TEA mediante MEG, Lewine et al. (1999) y Muñoz-Yunta et al. (2008) hallan actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas.

Rojas et al. (2014) obtienen una concentración GABA reducida en la corteza auditiva en la región perisilviana del hemisferio izquierdo en niños con TEA y hermanos no afectados de niños con TEA. Este hallazgo es consistente con la suposición de una alteración en la neurotransmisión inhibitoria en los TEA y con la teoría del desequilibrio entre excitación e inhibición (Rubenstein y Merzenich, 2003). La presencia de este

hallazgo en los hermanos no afectados sugiere que la disminución de la concentración de GABA podría ser un biomarcador heredable (Rojas et al., 2014).

Otros estudios también describen niveles reducidos de las proteínas de las subunidades de varios receptores GABA en la corteza frontal de los pacientes con TEA (Fatemi et al., 2009).

## **10. Justificación**

Los estudios epidemiológicos documentan el considerable incremento de la prevalencia de los TEA en las últimas décadas (según el CDC en 2016: 1 de cada 68 niños presenta TEA). Asimismo, la literatura especializada informa de la preponderante asociación entre la presencia de epilepsia y actividad cerebral epileptiforme en los pacientes con TEA. Basándonos en los conocimientos actuales, no está descifrado el motivo por el que la presencia de epilepsia y de actividad epileptiforme es tan frecuente en los pacientes con TEA, particularmente en los casos primarios o idiopáticos. Además, es difícil definir el papel exacto que desempeñan tanto la epilepsia como la actividad epileptiforme en los pacientes con TEA, aunque se sugiere que podrían empeorar el pronóstico conductual y cognitivo del cuadro clínico. La disyuntiva sobre si la epilepsia y la actividad epileptiforme serían la “causa” o el “efecto” de los TEA permanece controvertida. La heterogeneidad intrínseca tanto de los TEA como de la epilepsia complica mucho su investigación.

Desde el punto de vista neurofisiológico, la presencia de actividad cerebral epileptiforme en los niños con TEA se analiza extensamente con metodología EEG. En cambio, su estudio mediante la técnica MEG es muy escaso.

En este sentido, la MEG emerge como una herramienta para la investigación del neurodesarrollo infantil, optimizando los dispositivos para permitir un mejor estudio de la actividad cerebral en niños.

En vista de las ventajas que posee la MEG respecto al EEG en relación a la alta capacidad de localización de actividad epileptiforme, en esta tesis se plantea profundizar en el análisis del origen de la actividad epileptiforme en los niños con TEA mediante MEG.

Dos trabajos previos coinciden en hallar actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas mediante MEG.

El interés de esta tesis en el estudio neurofisiológico de las áreas perisilvianas en los niños con TEA radica en que éstas representan el sustrato neuroanatómico subyacente a las funciones lingüísticas y de cognición social. Ambas ampliamente afectadas en los niños con TEA.

El estudio de los mecanismos neurofisiológicos de los TEA en los primeros años de vida permite profundizar en su conocimiento neurobiológico, de esta manera, ayudar a una mayor caracterización de la evolución del cuadro clínico y al desarrollo de estrategias terapéuticas tempranas para mejorar el pronóstico del trastorno.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Hipótesis

### Hipótesis 1

Si como indican estudios previos la magnetoencefalografía (MEG) posee una alta resolución espacial así como, mayor capacidad de detección y localización de las fuentes de actividad epileptiforme interictal respecto al electroencefalograma (EEG), entonces es esperable que, si en los pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) existe actividad epileptiforme subclínica, ésta sería mayormente detectada por la MEG que por el EEG.

### Hipótesis 2

Si como indican estudios previos (Lewine et al., 1999) en autismo regresivo y síndrome de Landau-Kleffner, la actividad epileptiforme detectada por la MEG se concentra preferentemente en las áreas perisilvianas, entonces es esperable hallar un patrón similar en pacientes con TEA primario.

### Hipótesis 3

Dado que los pacientes con trastorno autista presentan mayores déficits de lenguaje y comunicación que los pacientes con síndrome de Asperger (y que los diagnosticados como TGD-NE), sería esperable que los primeros presentasen más actividad epileptiforme vinculada a áreas perisilvianas.



## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

Evaluar la presencia y determinar la localización de las fuentes de actividad epileptiforme mediante MEG en pacientes pediátricos con TEA primario.

### **2.2. Objetivos específicos**

- 1) Comparar si la MEG tiene mayor capacidad de detección de la actividad epileptiforme subclínica cerebral respecto al registro EEG simultáneo en pacientes con TEA.
- 2) Determinar la localización de las fuentes de actividad epileptiforme en áreas perisilvianas y no perisilvianas en pacientes con TEA.
- 3) Evaluar la cantidad de dipolos por minuto (d/m) detectados en las perisilvianas y no perisilvianas en pacientes con TEA.
- 4) Establecer relación entre la presencia de epilepsia clínica y la cantidad actividad epileptiforme (d/m) registrada en la MEG.
- 5) Comparar los hallazgos MEG entre los dos grupos estudiados (trastorno autista frente síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado).

# **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **1. Diseño de la investigación clínica**

El diseño metodológico del estudio fue observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

La autora de la tesis participó activamente en el proceso de diagnóstico, estudio neurofisiológico y seguimiento de los pacientes, formando parte del equipo clínico neurológico y neurofisiológico que examinó y siguió la evolución clínica de los niños.

## **2. Pacientes**

La muestra de estudio consistió en 68 pacientes pediátricos con trastornos del espectro autista (TEA). En esta entidad se incluyeron las siguientes categorías diagnósticas: trastorno autista, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 2 y los 17 años. El número de varones fue 56 y el de niñas 12.

Considerando que este estudio se realizó en un contexto clínico y que la práctica de la técnica empleada no se usa de forma rutinaria en los protocolos médicos, no se dispuso de grupo control. Asimismo, numerosos trabajos que analizan la actividad epileptiforme mediante MEG no tienen grupo control (Paetau et al., 1999; Lewine et al., 1999; Sobel et al., 2000; Muñoz-Yunta et al., 2008; Paetau et al., 2009; Heers et al., 2012; Park et al., 2012; Kakisaka et al., 2012; Mohamed et al., 2013; Shiraishi et al., 2014).

### **2.1. Muestra de estudio**

Los 68 pacientes fueron distribuidos en dos grupos. Un primer grupo, constituido por los pacientes con diagnóstico de trastorno autista, incluyó 41 pacientes (33 varones y 8

niñas). Un segundo grupo, formado por los pacientes con diagnóstico de síndrome de Asperger y los pacientes con diagnóstico de TGD-NE, incluyó 27 pacientes (23 varones y 4 niñas).

En cuanto al género, el 82,3% de la muestra total fueron varones (58,9% con trastorno autista y 44,1% con síndrome de Asperger y TGD-NE) y el 17,7% fueron niñas (66,6% con trastorno autista y 33,3% con síndrome de Asperger y TGD-NE). La ratio fue de 4,7 varones por cada niña. Con respecto al diagnóstico, el grupo formado por pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE (5,8 varones: 1 niña) presentó una ratio mayor que el grupo de pacientes con trastorno autista (4,1 varones: 1 niña).

Ocho pacientes (7 varones y 1 niña) del grupo con trastorno autista y tres pacientes (2 varones y 1 niña) del grupo con síndrome de Asperger y TGD-NE presentaron epilepsia.

La muestra se obtuvo por muestreo no probabilístico de tipo consecutivo. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión visitados consecutivamente en consultas externas de neuropediatría del Hospital del Mar y del Centro Neuropsicobiología de Barcelona desde enero del 2001 hasta abril del 2008.

## **2.2. Criterios de inclusión**

- Pacientes con trastorno autista, síndrome de Asperger y TGD-NE primario.
- Pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años.
- Cumplimiento de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) (APA, 2000) y la ICD-10 (*International Classification of Diseases, Tenth Edition*) (WHO, 1992) para el diagnóstico de trastorno autista, síndrome de Asperger y TGD-NE.
- Realización de un estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética.
- Realización de un estudio MEG con un registro EEG simultáneo y posteriormente un estudio de fusión MSI.

### **2.3. Criterios de exclusión**

- Pacientes con TEA secundario a otras patologías y síndromes con etiología genética conocida.
- Pacientes menores de 2 años y mayores de 18 años de edad.
- No cumplimiento de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (APA, 2000) y la ICD-10 (WHO, 1992) para el diagnóstico de trastorno autista, síndrome de Asperger y TGD-NE.

## **3. Procedimiento**

### **3.1. Anamnesis y diagnóstico clínico**

A todos los pacientes de la muestra se les realizó una historia clínica y una exploración neurológica así como, la revisión de los criterios de los sistemas internacionales de diagnóstico vigentes en ese momento, el DSM-IV-TR (APA, 2000) y la ICD-10 (WHO, 1992), para su diagnóstico clínico específico. Un neurólogo infantil experimentado junto con un equipo de neuropsicólogos especializados en trastornos del neurodesarrollo establecieron el diagnóstico clínico.

Todos los padres de los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de realizar el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (APA, 2000) y de la ICD-10 (WHO, 1992), así como los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

### **3.2. Estudio neuropsicológico**

Un equipo de neuropsicólogos especializados en neurodesarrollo evaluó a los pacientes siguiendo un protocolo de valoración neuropsicológico específico para los TEA.

El proceso de valoración incluyó pruebas específicas estandarizadas internacionalmente para el diagnóstico de los TEA: una entrevista clínica semiestructurada para los padres o

cuidadores del niño denominada ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) (Lord et al., 1994) y una observación estructurada del niño llamada ADOS-G (*Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic*) (Lord et al., 2000). Igualmente se utilizaron cuestionarios o listados de conducta como el ABC (*Autism Behavior Checklist*) (Krug et al., 1980), registros específicos como el IDEA (Inventario de Espectro Autista) (Rivière, 2002) y escalas como el CARS (*The Childhood Autism Rating Scale*) (Schopler et al., 1980).

Asimismo se incluyeron pruebas de exploración específica de las categorías diagnósticas pertenecientes a los TEA: la ASAS (*The Australian Scale for Asperger Syndrome*) (Garnett y Atwood, 1998) y el CAST (*Childhood Asperger Syndrome Test*) (Scott et al., 2002) para niños con síndrome de Asperger, así como el *High-Functioning Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ) (Ehlers et al., 1999) para niños con autismo de alto funcionamiento.

Adicionalmente se aplicaron pruebas para determinar los puntos fuertes y débiles del desarrollo y de las habilidades neuropsicológicas (cognición, lenguaje y comunicación, visopercepción, etc). Para la valoración del desarrollo del niño se utilizaron escalas o registros de desarrollo en función de la edad de cada paciente como la Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scales*) (Sparrow et al., 1984) y la BDI (*Battelle Developmental Inventory*) (Newborg, 1989) y la BSID-II (*Bayley Scales of Infant Development- Second Edition*) (Bayley, 1993).

### **3.3. Resonancia magnética cerebral 3D**

Previamente a la realización del estudio MEG, se practicó a todos los pacientes una resonancia magnética (RM) tridimensional del cerebro con un sistema de 1,9 Tesla (Prestige 2T, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) empleando una bobina de cabeza.

Se utilizó la secuencia *spoiled gradient-echo* (SPGR) con adquisición tridimensional sagital. Las imágenes se adquirieron con los siguientes parámetros: tiempo de repetición de 25ms, tiempo de eco de 6 ms, ángulo de deflexión (*flip angle*) de 28°, campo de visión de 25 x 25, matriz de adquisición de 256 x 256, grosor de corte de 1.1mm sin

intervalo entrecortes, y NEX 1. El número de cortes oscilaron entre 110 y 120. Las imágenes adquiridas se almacenaron en CD para, posteriormente, realizar la fusión con la MEG.

De los hallazgos estructurales en la RM se obtuvo la variable dependiente “presencia de alteraciones estructurales en la RM” (cualitativa dicotómica).

### **3.4. Magnetoencefalografía**

A todos los pacientes se les realizó un estudio magnetoencefalográfico en el Centro de Magnetoencefalografía de la Universidad Complutense de Madrid entre los años 2001 y 2008.

Para el registro MEG se utilizó un magnetómetro de cabeza completa de 148 canales Magnes 2500 WH (4D NeuroImaging Technologies, Inc., San Diego, CA) en el interior de una habitación aislada del campo magnético exterior.

Simultáneamente al registro de la actividad magnética cerebral, se obtuvieron los registros del electroencefalograma (EEG) de 32 canales, el electrocardiograma (ECG) y el electrooculograma (EOG). El registro EEG se realizó siguiendo el Sistema Internacional 10-20. Los electrodos para el registro EEG fueron de plata para no generar ruido en el interior de la cámara aislada donde se realizó el estudio MEG. Mediante los trazados del ECG y del EOG se controlaron los posibles artefactos (Lu et al., 1992).

#### **3.4.1. Posición de la cabeza y digitalización**

Para la localización de las fuentes magnéticas fue necesaria la información exacta de la posición relativa de la cabeza de cada paciente con respecto a los sensores del magnetómetro, para ello se utilizó un sistema de digitalización HPI (*Head Position Indicator*) para ubicar la posición de la cabeza.

Previamente a la adquisición de la señal, se digitalizó la cabeza de cada paciente mediante un lápiz óptico para medir en cada punto, la curvatura local de cada grupo de canales MEG según el modelo de esfera local. Todo ello fundamentado en una técnica

iterativa convencional de los mínimos cuadrados que se compara con los datos de un dipolo equivalente de corriente (ECD) teórico hasta encontrar el valor más aproximado según los criterios de selección de los dipolos. Así se obtuvo una referencia fija de la posición de la cabeza del paciente en el espacio.

Los puntos determinados por digitalización fueron convertidos en coordenadas para precisar el encuadre de la cabeza del paciente. Para definir el sistema de encuadre de la cabeza, se requirieron tres puntos fiduciales externos: el nasión, el punto preauricular izquierdo (LPA) y el punto preauricular derecho (RPA).

La señal recogida por el magnetómetro se registró mediante un sistema de coordenadas cartesianas para determinar los puntos en el espacio en relación con los electrodos de registro de la señal del sensor y el encuadre de la cabeza del paciente. El origen de este sistema de coordenadas se fijó por la localización del sensor o canal A1. Dicho origen, único para cada paciente, estuvo constituido por el punto medio entre los puntos LPA y RPA. El eje X positivo frontal pasó por el nasion desde el origen. El eje Z positivo se extendió desde el origen cranealmente hacia arriba y perpendicular al eje X. El eje Y positivo transcurrió desde el origen perpendicular a X y Z lateralmente. El sistema de coordenadas del magnetómetro se superpuso al sistema de 148 canales de manera que, los ejes X, Y y Z, tuvieron como origen el canal A1.

Se efectuaron medidas de situación de la cabeza de cada paciente al inicio y al final del registro para vigilar cualquier movimiento involuntario del paciente que pudiera contribuir en la ubicación equivocada de las fuentes magnéticas.

#### 3.4.2. Adquisición de la señal

Durante todo el proceso de adquisición de la señal, los pacientes permanecieron tumbados en decúbito supino en una camilla, sin moverse y con la cabeza situada dentro del magnetómetro. La ubicación de la cabeza del paciente con respecto a los sensores del magnetómetro se mantuvo correctamente situada.

A los pacientes no colaboradores se les administró una sedación suave sin pérdida de conciencia, con el fin de evitar movimientos durante el registro y obtener una prueba eficaz. Un anestesista estuvo presente durante la prueba para controlar el nivel de

fármaco necesario para mantener una sedación suave sin llegar a la pérdida de conciencia. En este sentido, estudios previos analizan el posible efecto de la administración de sedantes e incluso anestésicos generales en niños no colaboradores para la detección eficaz de actividad epileptiforme MEG interictal. Los autores concluyen que los niveles de sedación requeridos para realizar el registro MEG no alteran la detección de actividad epileptiforme interictal (Balakrishnan et al., 2007; König et al., 2009).

La duración del registro EEG/MEG fue de 20 minutos. Se utilizó un filtro paso-banda de 0,1-100 Hz y una frecuencia de muestreo de 678,17 Hz. El trazado simultáneo MEG y EEG se digitalizó y filtró (filtro paso-banda de 1-70 Hz) para su análisis. Se registró la actividad cerebral espontánea con la finalidad de identificar descargas epileptiformes interictales. No se utilizaron métodos de activación.

Mediante la MEG, la señal originada por una población neuronal activa de manera simultánea fue captada por los sensores repartidos en el magnetómetro (separados aproximadamente 40 mm entre ellos) y transformada en impulsos eléctricos por el SQUID (*Superconducting QUantum Interference Devices*). Estos impulsos fueron amplificados y filtrados para su análisis.

### 3.4.3. Análisis de la señal

Un neurofisiólogo clínico experto realizó el análisis de la señal MEG/EEG mediante inspección visual del trazado. Se seleccionaron los segmentos del trazado que incluyeron actividad epileptiforme así como ausencia de artefactos.

El trazado EEG fue transformado y filtrado por medio de un programa matemático (BESA 5.0) para analizarlo visualmente en los distintos montajes.

En el registro simultáneo MEG/EEG se señaló la actividad epileptiforme detectada durante el estudio. Y se ubicaron los dipolos mediante el programa de cálculo de fuentes magnéticas de la MEG.



#### 3.4.4. Cálculo de los dipolos y localización de las fuentes magnéticas

Para calcular la localización espacial de las corrientes neuronales responsables del origen de la actividad epileptiforme se utilizó un modelo simple de dipolo equivalente de corriente ECD (*equivalent current dipole*) (Gallen et al., 1995). El modelo ECD es el método más común y aceptado para moldear fuentes de descargas epileptiformes interictales con la finalidad de localizar focos epilépticos (Bagić, 2011). Este modelo supone que los campos registrados en el cuero cabelludo se pueden representar como una fuente dipolar única.

Los resultados obtenidos del análisis de la señal MEG se fusionaron con las imágenes RM de los pacientes, conformando lo que se denomina MSI (*magnetic source imaging*) o visualización de fuentes magnéticas.

La localización de los ECD (expresada en mm) se calculó sobre la base del sistema de coordenadas cartesianas definido por tres puntos anatómicos fiduciales (*nasion*, LPA y RPA).

La fusión exacta de este sistema de coordenadas cartesiano con la RM de cada paciente se ejecutó con el programa STAR® (Schwartz et al., 1999). Dicha fusión se efectuó superponiendo los puntos del cráneo digitalizado del paciente sobre las imágenes volumétricas de su RM (*chamfer volume*) y se comprobó su concordancia con el perímetro del cuero cabelludo. El ajuste perfecto entre la MEG y la RM permitió la identificación de las áreas cerebrales responsables de la generación de actividad epileptiforme interictal.

Los criterios de selección de los dipolos para la actividad epileptiforme comprendieron un coeficiente de correlación mayor de 0,98, una raíz de los cuadrados de las medias (RMS, *root mean square*) mayor o igual a 400fT, un momento dipolar magnético (dipolo de corriente Q) menor de 400 nA por metro, una bondad de ajuste (*goodness of fit*) superior a 0,95 y un volumen de confianza menor de 15cm<sup>3</sup> (Wheless et al., 1999).

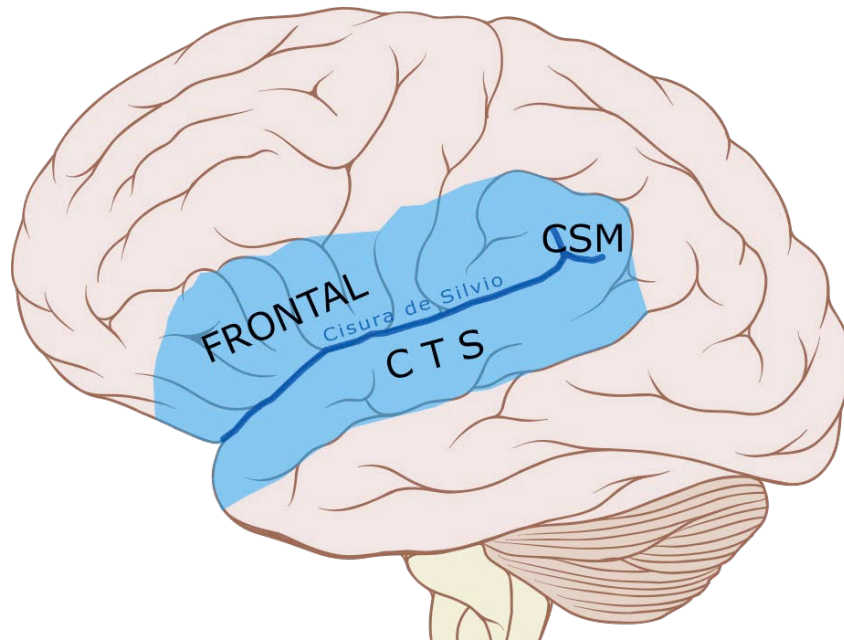
El segmento seleccionado para el análisis se tomó desde aproximadamente 20 ms antes del inicio de la actividad epileptiforme hasta 20 ms después del punto de máxima amplitud. Se calculó la localización de los dipolos correspondientes a la actividad epileptiforme y se representaron como triángulos rojos en las imágenes de la RM en

formato  $T_1$  y 3D de 256 x 256 vóxeles. Se escogió el dipolo de mayor correlación para representar cada elemento de actividad patológica. Los resultados MEG fueron expresados en dipolos por minuto (d/m). La expresión dipolos por minuto hace referencia a la cantidad de dipolos correspondientes a la actividad epileptiforme interictal en cada registro y es una manera de cuantificar la persistencia de esta actividad (Amo et al., 2001; Amo et al., 2004; Amo et al., 2005; Amo et al., 2006).

De los hallazgos de la MEG se obtuvieron diferentes variables dependientes: “presencia de actividad epileptiforme en la MEG” (cualitativa dicotómica), “número de d/m totales del cerebro” (cuantitativa), “número de d/m en áreas cerebrales perisilvianas” (cuantitativa), “número de d/m en áreas cerebrales no perisilvianas” (cuantitativa), “porcentaje de d/m en las áreas perisilvianas”(cuantitativa), “presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal” (cualitativa dicotómica), “número de d/m en la región perisilviana frontal” (cuantitativa), “presencia de actividad epileptiforme en la circunvolución temporal superior” (cualitativa dicotómica), “número de d/m en la circunvolución temporal superior” (cuantitativa), “presencia de actividad epileptiforme en la ínsula” (cualitativa dicotómica), “número de d/m en la ínsula” (cuantitativa), “presencia de actividad epileptiforme en la circunvolución supramarginal” (cualitativa dicotómica), “número de d/m en la circunvolución supramarginal” (cuantitativa).

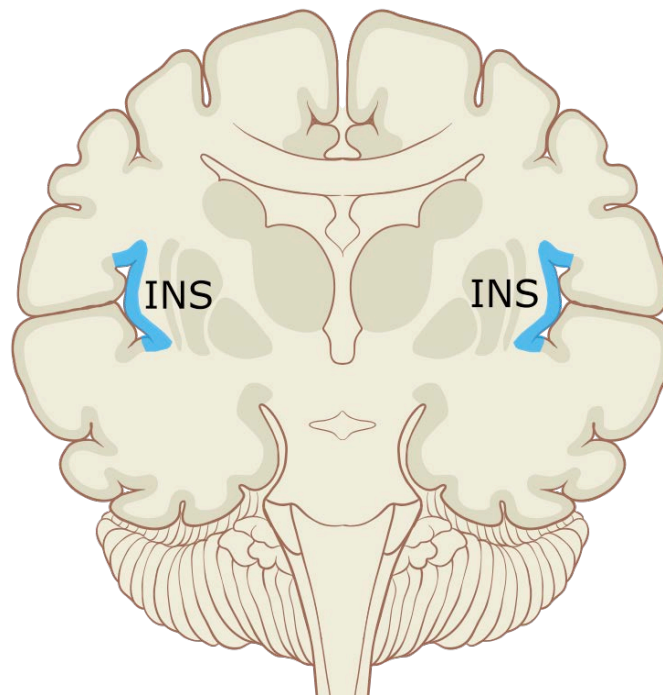
Cabe señalar que las áreas perisilvianas (adyacentes a la cisura de Silvio) analizadas mediante la MEG comprendieron: región perisilviana frontal (incluyó circunvolución frontal inferior y circunvolución precentral), circunvolución temporal superior, ínsula y circunvolución supramarginal (Figuras 22-23). Asimismo, se consideraron áreas no perisilvianas aquellas alejadas de la cisura de Silvio.

Finalmente, de los hallazgos del EEG simultáneo a la MEG se obtuvo la variable dependiente cualitativa dicotómica “presencia de actividad epileptiforme en el EEG”.



**Figura 22.** Áreas perisilvianas (adyacentes a la cisura de Silvio) estudiadas (marcadas en azul). Comprenden la región perisilviana frontal (FRONTAL) (incluye circunvolución frontal inferior y circunvolución precentral), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM).

A partir de: Patrick J. Lynch, medical illustrator (Patrick J. Lynch, medical illustrator) [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>)], via Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain\\_human\\_lateral\\_view.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain_human_lateral_view.svg)



**Figura 23.** Ínsulas (marcadas en azul) incluidas en las áreas perisilvianas.

A partir de: Patrick J. Lynch, medical illustrator (Patrick J. Lynch, medical illustrator) [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>)], via Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain\\_human\\_coronal\\_section.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain_human_coronal_section.svg)

## **4. Método estadístico**

### **4.1. Diseño de la base de datos**

Las categorías de las variables cualitativas se codificaron con números para posibilitar su incorporación en la base de datos y el posterior análisis.

Los valores de las variables cuantitativas se adquirieron en números. La edad de los pacientes se computó en números enteros. La cantidad de dipolos por minuto y el porcentaje de dipolos por minuto en las áreas perisilvianas se recogieron en números enteros con decimales.

Los valores numéricos de las variables estudiadas se insertaron en una hoja de datos Excel utilizada como base de datos y diseñada para este estudio.

### **4.2. Análisis estadístico de los datos**

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 17.0 para Windows (SPSS Inc., USA).

En las variables cualitativas se adquirió el número (n) y el porcentaje (%). En las variables cuantitativas se obtuvo la media ( $\bar{X}$ ), la desviación estándar ( $\pm SD$ ) y el error estándar ( $\pm SEM$ ).

En primer lugar se ejecutó un análisis estadístico descriptivo (edad, presencia de epilepsia clínica, presencia de alteraciones estructurales en la RM cerebral, presencia de actividad epileptiforme EEG, presencia de actividad epileptiforme EEG, presencia de actividad epileptiforme en región perisilviana frontal, circunvolución temporal superior, ínsula, circunvolución supramarginal).

En segundo lugar se realizó un análisis estadístico inferencial. Para comparar variables cualitativas entre dos grupos independientes se calculó la prueba Chi-Cuadrado. De este modo probar la diferencia estadística significativa entre categorías.

Para analizar si existían diferencias significativas entre los valores de las variables cuantitativas (con distribución normal) con relación a los dos grupos diagnósticos, se calculó la prueba t-Student para grupos independientes. Asimismo con el cálculo de la prueba t-Student se analizó el efecto de la presencia de epilepsia clínica y del género de los pacientes sobre el número de d/m obtenidos en las distintas áreas cerebrales estudiadas.

Asimismo para investigar si la actividad epileptiforme no perisilviana y la actividad epileptiforme relativa perisilviana podían clasificar los pacientes entre los dos grupos estudiados, se llevo a cabo un análisis discriminante.

Con el fin de controlar el efecto de la presencia de epilepsia en la cantidad de d/m se calculó la prueba t-Student excluyendo del cómputo los pacientes con epilepsia.

Para controlar el efecto de la edad se llevó a cabo un análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable) en determinadas variables dependientes. La finalidad de este análisis fue suprimir la heterogeneidad ejercida por la variable cuantitativa edad sobre la variable de interés.

Además se efectuaron correlaciones entre la edad de los pacientes y la cantidad de d/m obtenida en las diversas áreas cerebrales estudiadas.

Se estableció un nivel de significación  $p < 0,05$ .

# RESULTADOS

## 1. Aspectos descriptivos de la muestra

### Edad

La edad media del grupo de pacientes con trastorno autista fue menor que la edad media del grupo formado por pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para grupos independientes ( $t_{(66)} = 3,53$ ;  $p = 0,001$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(48,8)} = 3,27$ ;  $p = 0,002$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Mínimo, máximo, media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de la edad de los pacientes de cada grupo. Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

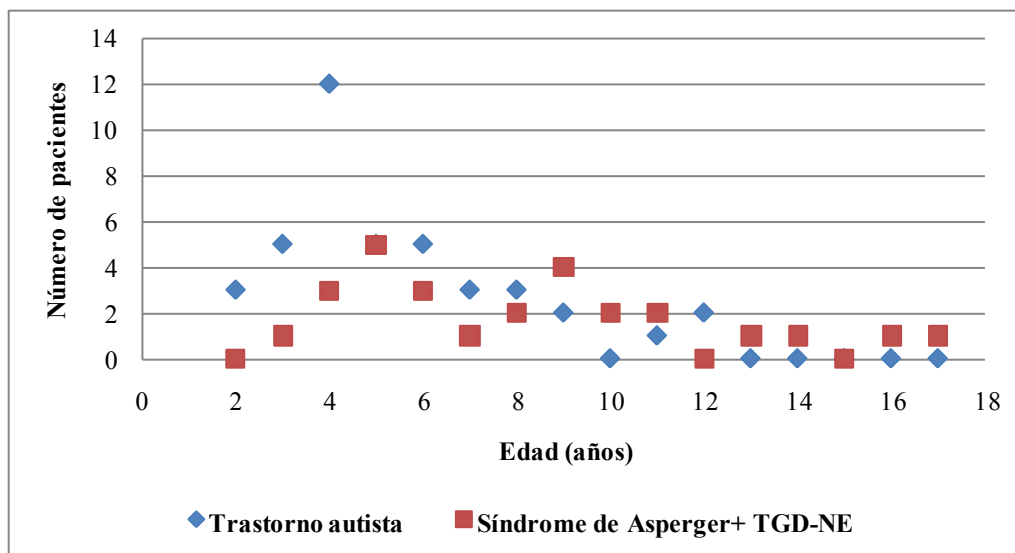
	<b>Trastorno autista (n=41)</b>	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	<b>t-Student (df=66)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>				
Mínimo	2,0	3,0		
Máximo	12,0	17,0		
$\bar{x}$	5,4	8,1	<b>3,53</b>	<b>0,001*</b>
$\pm$ SD	$\pm 2,6$	$\pm 3,8$		
$\pm$ SEM	$\pm 0,40$	$\pm 0,72$		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según la edad y el diagnóstico (n = número de pacientes).

<b>N<sub>total</sub>=68</b>		<b>Edad (años)</b>															
		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
<b>n</b>	<b>Trastorno autista (n=41)</b>	3	5	12	5	5	3	3	2	0	1	2	0	0	0	0	0
	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	0	1	3	5	3	1	2	4	2	2	0	1	1	0	1	1
	<b>Total por edad</b>	3	6	15	10	8	4	5	6	2	3	2	1	1	0	1	1
<b>Porcentaje por edad (%)</b>		4,4	8,8	22	14,7	11,8	5,9	7,4	8,8	2,9	4,4	2,9	1,5	1,5	0	1,5	1,5

El rango de edad del 48,5% de los pacientes fue de cuatro a seis años. Específicamente el 22% de los pacientes tenían cuatro años de edad y la mayoría de éstos pertenecieron al grupo de pacientes con trastorno autista (Tabla 4 y Figura 24).



**Figura 24.** Diagrama de dispersión del número de pacientes en función de la edad y el diagnóstico.

### **Presencia de epilepsia clínica**

El 16,2% de la muestra presentó epilepsia clínica (frente a un 83,8% que no la padeció), un 19,5% entre los pacientes con trastorno autista y un 11,1% en el otro grupo (Tabla 5). En ambos grupos hubo una mayor proporción de pacientes sin epilepsia.

**Tabla 5.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes que presentaron epilepsia clínica.

	<b>Pacientes con epilepsia clínica</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Trastorno autista (n=41)</b>	8	19,5
<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	3	11,1
<b>Total muestra (N=68)</b>	11	16,2

Adicionalmente los pacientes mostraron conductas inusuales tales como mirada fija, mirada perdida, taparse los oídos, cerrar los ojos con fuerza.

### **Presencia de alteraciones estructurales en la RM cerebral**

Un 10,3% de los pacientes manifestaron alteraciones estructurales detectadas en la RM cerebral (frente a un 89,7% que no las mostraron), un 12,2% entre los pacientes con trastorno autista y un 7,4% en el otro grupo (Tabla 6). En ambos grupos hubo una mayor proporción de pacientes sin alteraciones en la RM.

**Tabla 6.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes con alteraciones estructurales en la RM cerebral.

	<b>Pacientes con alteraciones estructurales en la RM cerebral</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Trastorno autista (n=41)</b>	5	12,2
<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	2	7,4
<b>Total muestra (N=68)</b>	7	10,3

Las anomalías estructurales localizadas en los pacientes de ambos grupos fueron heterogéneas, tales como:

- Atrofia cerebral global.
- Ensanchamiento de los surcos frontales.
- Ensanchamiento de los espacios aracnoideos frontales, temporales y parietales.
- Adelgazamiento del cuerpo calloso.
- Disminución del volumen de sustancia blanca hemisférica.
- Lesiones de sustancia blanca periventricular y subcortical frontoparietal.
- Atrofia subcortical.
- Ventrículos laterales dismórficos.
- Anomalía morfológica de la fosa posterior, con verticalización del tentorio, rotación del tronco encefálico y asimetría de hemisferios cerebelosos.

## **2. Presencia de actividad epileptiforme cerebral**

El 70,6% de los pacientes de la muestra presentó actividad epileptiforme detectada en el registro MEG, mientras que sólo el 13,2% de ellos mostró actividad epileptiforme en el registro EEG realizado simultáneamente (Tabla 7, Figura 25, ver Tabla 8 para significación de la prueba de Chi-Cuadrado).

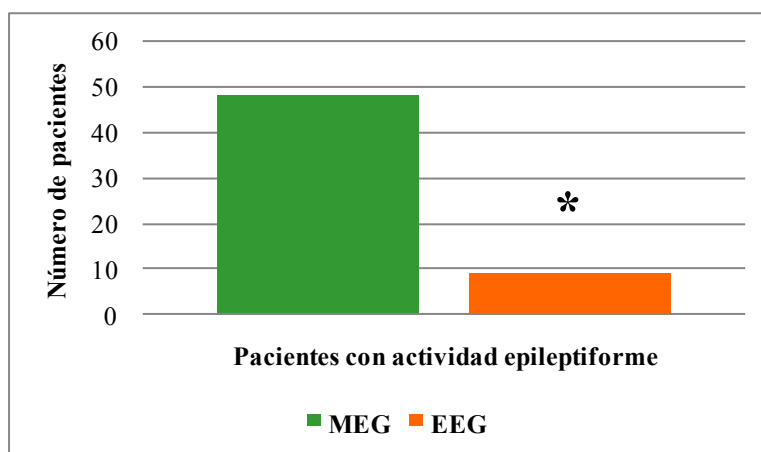


**Tabla 7.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes con actividad epileptiforme detectada en la MEG y en el EEG, e incremento entre ambas técnicas.

	Pacientes con actividad epileptiforme en la MEG		Pacientes con actividad epileptiforme en el EEG		Incremento de pacientes con actividad epileptiforme en la MEG vs. EEG	
	n	%	n	%	n	%
<b>Trastorno autista (n=41)</b>	28	68,3	6	14,6	22	53,7
<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	20	74,1	3	11,1	17	63,0
<b>Total muestra (N=68)</b>	48	70,6	9	13,2	39	57,4

El 68,3% de los pacientes con trastorno autista presentó actividad epileptiforme en el registro MEG, mientras que sólo el 14,6% de ellos exhibió dicha actividad en el registro EEG. Se halló un incremento del 53,7% de pacientes con actividad epileptiforme en el registro MEG respecto al EEG.

El 74,1% de los pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE presentó actividad epileptiforme en el registro MEG y únicamente el 11,1% de ellos mostró dicha actividad en el registro EEG. Se obtuvo un aumento del 63% de pacientes con actividad epileptiforme en el registro MEG respecto al EEG.



**Figura 25.** Número de pacientes con actividad epileptiforme en los registros MEG y EEG.

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 8).

La prueba Chi-Cuadrado evidenció una diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=6,83$ ;  $p=0,009$ ) en la detección de actividad epileptiforme en el registro MEG respecto al EEG (Tabla 8 y Figura 25).

**Tabla 8.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes con y sin actividad epileptiforme en los registros MEG y EEG. Resultados estadísticos de la prueba Chi-Cuadrado al comparar ambas técnicas.

		EEG		Total n (%)	X <sup>2</sup> Chi-Cuadrado	p
		No actividad epileptiforme n (%)	Si actividad epileptiforme n (%)			
MEG	No actividad epileptiforme n (%)	20 (33,9)	0 (0)	20 (29,4)	<b>6,83</b>	<b>0,009*</b>
	Si actividad epileptiforme n (%)	39 (66,1)	9 (100)	48 (70,6)		
Total n (%)		59 (100)	9 (100)	68 (100)		

\* Prueba Chi-Cuadrado significativa (Prueba Exacta de Fisher, p = 0,05).

Con el fin de obviar el efecto que la existencia de epilepsia clínica pudiese ejercer en el cómputo de este incremento, se efectuaron los mismos cálculos de la tabla 7 pero suprimiendo los pacientes que presentaron epilepsia (Tabla 9).

**Tabla 9.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes sin epilepsia y con actividad epileptiforme detectada en la MEG y en el EEG, e incremento entre ambas técnicas.

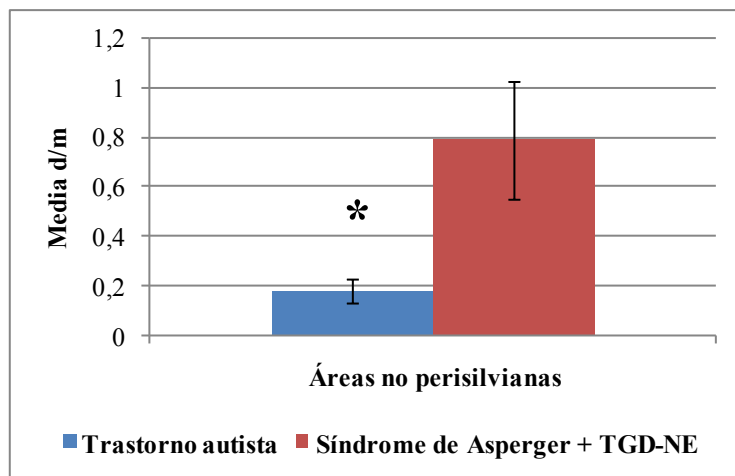
	Pacientes con actividad epileptiforme en la MEG		Pacientes con actividad epileptiforme en el EEG		Incremento de pacientes con actividad epileptiforme en la MEG vs. EEG	
	n	%	n	%	n	%
Trastorno autista sin epilepsia (n=33)	22	66,7	2	6,1	20	60,6
Síndrome de Asperger + TGD-NE sin epilepsia (n=24)	17	70,8	2	8,3	15	62,5
Total pacientes sin epilepsia (n=57)	39	68,4	4	7,0	35	61,4

Los resultados obtenidos en los pacientes sin epilepsia fueron similares a los de la muestra total (Tabla 7).

### 3. Dipolos por minuto y por áreas en el total de la muestra (N=68)

En el total de la muestra, como se esperaba por hipótesis, el valor de “dipolos por minuto (d/m) en áreas perisilvianas” fue significativamente mayor que el de “dipolos por minuto (d/m) en áreas no perisilvianas” (t-test datos apareados,  $t(67) = 4.12$ ,  $p < 0.001$ ). Por grupos separados, dicha diferencia fue significativa en el grupo de pacientes con autismo ( $t(40) = 5.49$ ,  $p < 0.001$ ) pero no así en el grupo combinado “Asperger + TGD-NE” ( $t(26) = 1.17$ ,  $p = 0.25$ ).

El grupo de pacientes con trastorno autista mostró una media de “dipolos por minuto (d/m) en áreas no perisilvianas” menor que el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para grupos independientes ( $t_{(66)} = 3,00$ ;  $p=0,004$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(28,6)}=2,5$ ;  $p=0,018$ ) (Tabla 10 y Figuras 26-28).



**Figura 26.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas no perisilvianas en los pacientes de cada grupo.

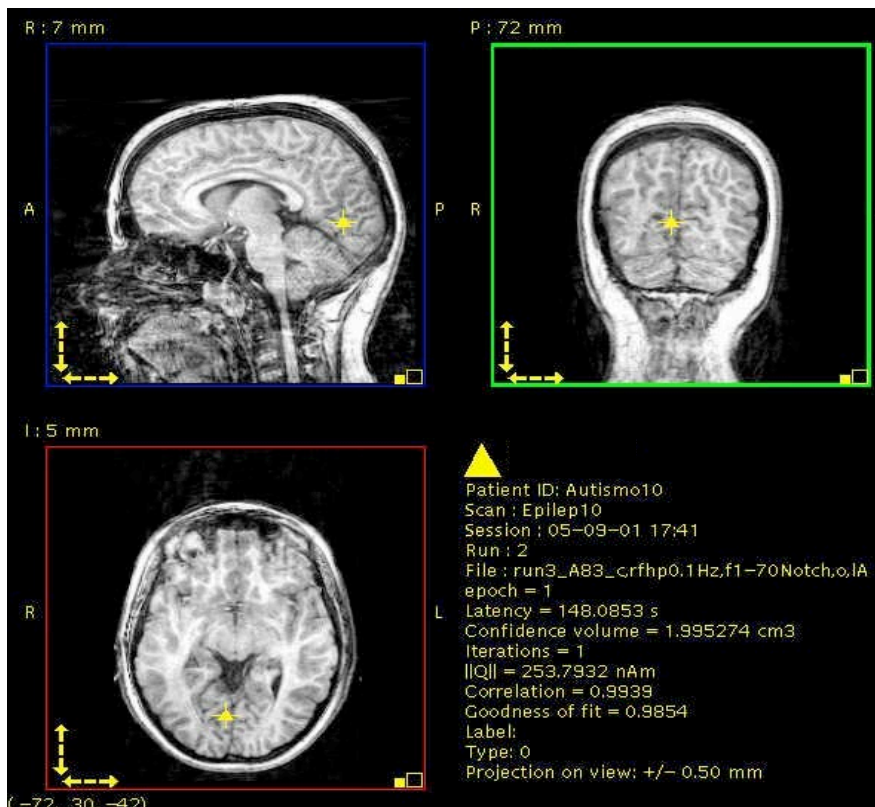
\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 10).

La variable “d/m en áreas no perisilvianas” también mostró diferencia significativa entre ambos grupos con la prueba U de Mann-Whitney ( $Z=2,75$ ;  $p=0,006$ ).

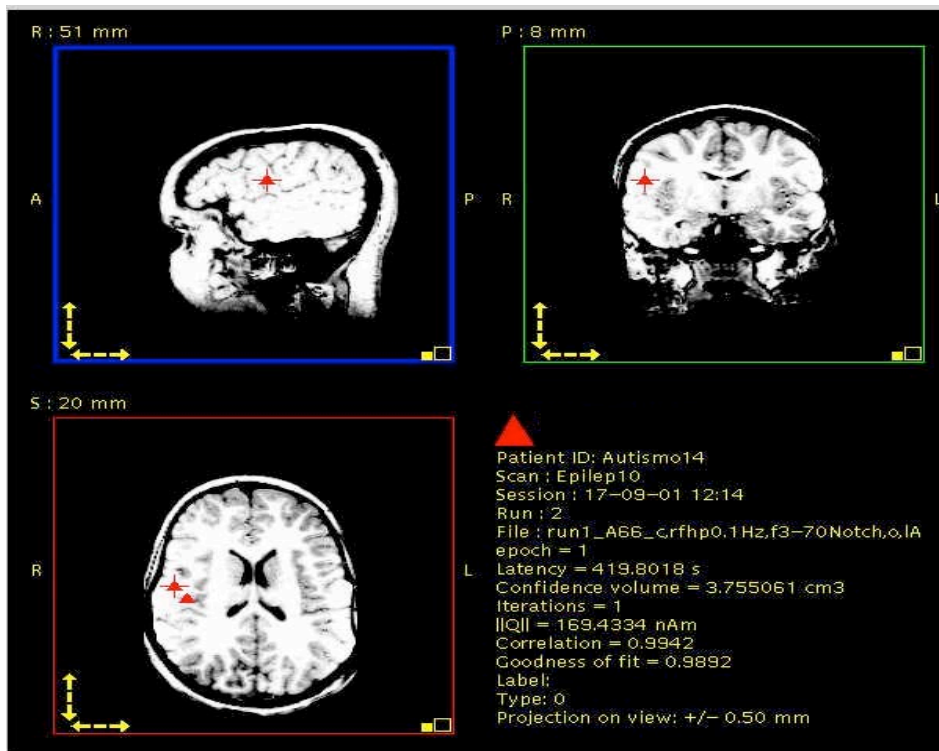
**Tabla 10.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro, en las áreas perisilvianas y en las áreas no perisilvianas. Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	<b>Trastorno autista (n=41)</b>	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	<b>t-Student (df=66)</b>	<b>P</b>
d/m totales cerebro $\bar{x}$ $\pm$ SD $\pm$ SEM	1,35 $\pm$ 1,51 $\pm$ 0,24	2,05 $\pm$ 2,14 $\pm$ 0,41	1,57	0,122
d/m áreas perisilvianas $\bar{x}$ $\pm$ SD $\pm$ SEM	1,18 $\pm$ 1,30 $\pm$ 0,20	1,25 $\pm$ 1,66 $\pm$ 0,32	0,20	0,841
d/m áreas no perisilvianas $\bar{x}$ $\pm$ SD $\pm$ SEM	0,18 $\pm$ 0,34 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 1,25 $\pm$ 0,24	<b>3,00</b>	<b>0,004*</b>

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

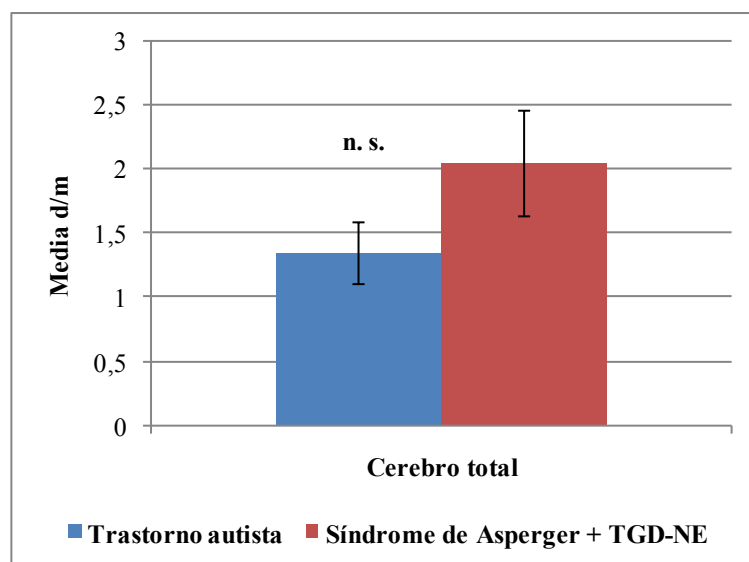


**Figura 27.** Representación de los dipolos (triángulos amarillos) asociados a la detección de actividad epileptiforme en áreas no perisilvianas (región occipital) en un paciente con síndrome de Asperger.

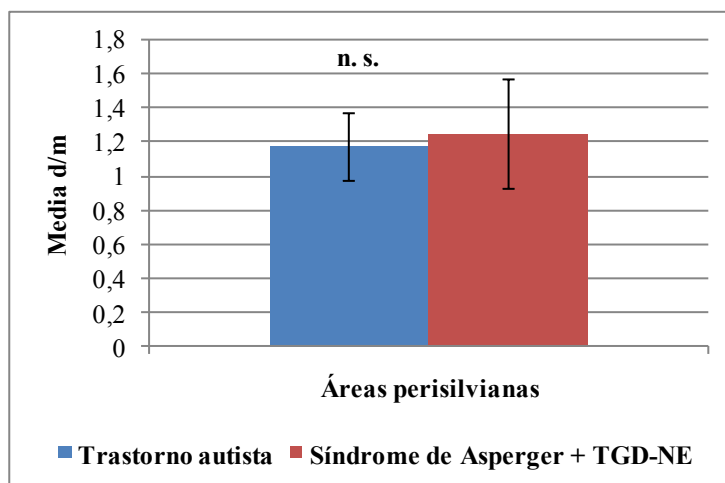


**Figura 28.** Representación de los dipolos (triángulos rojos) asociados a la detección de actividad epileptiforme en un paciente con síndrome de Asperger. Dipolos localizados en áreas perisilvianas.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos diagnósticos en la media de los d/m en las áreas perisilvianas ni en la totalidad del cerebro (Tabla 10, Figuras 29-30).



**Figura 29.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro en los pacientes de cada grupo (ver estadística en Tabla 10).



**Figura 30.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas en los pacientes de cada grupo (ver estadística en Tabla 10).

### **Control de la epilepsia**

Excluyendo del cálculo los pacientes con epilepsia, la prueba t-Student de la variable “d/m en áreas no perisilvianas” entre ambos grupos resultó significativa ( $t_{(55)}=2,75$ ;  $p=0,008$ ; t corregida por diferencias de varianzas  $t_{(25,0)}=2,38$ ;  $p=0,025$ ).

(Pacientes con trastorno autista sin epilepsia (N=33): media  $\pm$  SD=  $0,12 \pm 0,30$ ; media  $\pm$  SEM=  $0,12 \pm 0,05$ . Pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE sin epilepsia (N=24): media  $\pm$  SD=  $0,72 \pm 1,22$ ; media  $\pm$  SEM=  $0,72 \pm 0,25$ ).

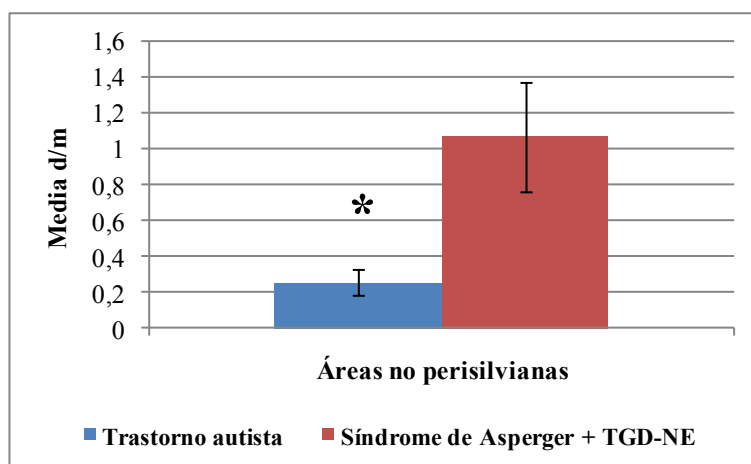
### **Control de la edad**

Controlando la edad con un análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable), en la variable “d/m en áreas no perisilvianas” no se obtuvo significación para la edad ( $F(1,67)=0,01$ ;  $p=0,930$ ), mientras que la variable diagnóstico se mantuvo significativa ( $F(1,67)=7,28$ ;  $p=0,009$ ). Tampoco se obtuvo significación ni para la edad ni para el diagnóstico en las otras variables dependientes analizadas: “d/m totales del cerebro” (para la edad:  $F(1,67)=0,81$ ;  $p=0,371$  / para el diagnóstico:  $F(1,67)=1,16$ ;  $p=0,287$ ) y “d/m en áreas perisilvianas” (para la edad:  $F(1,67)=1,12$ ;  $p=0,295$  / para el diagnóstico:  $F(1,67)=0,06$ ;  $p=0,815$ ).

#### 4. Dipolos por minuto y por áreas en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (N=48)

En este análisis únicamente se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área, manifestada por la aparición de dipolos en la MEG (grupo “pacientes con trastorno autista”: n=28; grupo “pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE”: n= 20). Además, se creó la variable “porcentaje de d/m en áreas perisilvianas” con objeto de evaluar si en esta submuestra de pacientes, la actividad epileptiforme relativa (% d/m en áreas perisilvianas respecto del total de dipolos) era diferente entre ambos grupos diagnósticos.

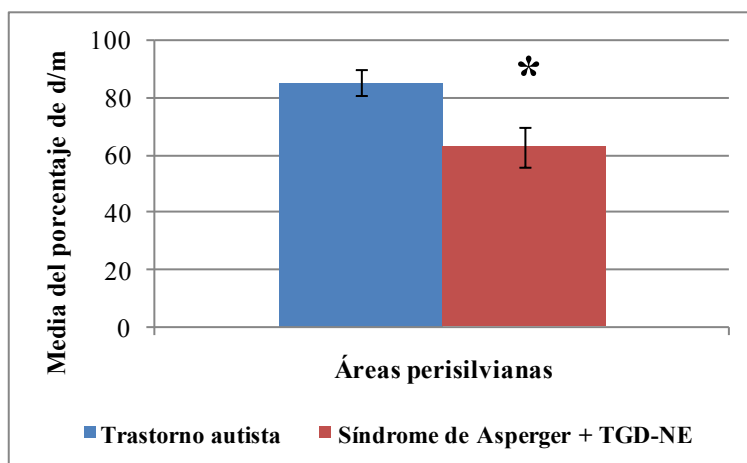
El grupo de pacientes con trastorno autista mostró una media de “dipolos por minuto (d/m) en áreas no perisilvianas” menor que el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para grupos independientes ( $t_{(46)}= 3,02$ ;  $p=0,004$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(21,3)}=2,61$ ;  $p=0,016$ ) (Tabla 11 y Figura 31).



**Figura 31.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas no perisilvianas en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área.

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 11).

Además, el grupo de pacientes con trastorno autista mostró una media de “porcentaje de d/m en áreas perisilvianas” mayor que el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para grupos independientes ( $t_{(46)}= 2,93$ ;  $p=0,005$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(34,0)}= 2,80$ ;  $p=0,008$ ) (Tabla 11 y Figura 32).



**Figura 32.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) del porcentaje de dipolos por minuto (d/m) en las áreas perisilvianas en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área.

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 11).

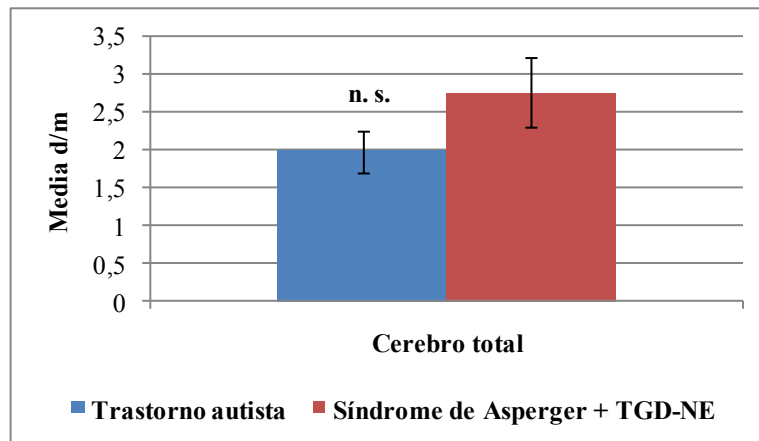
**Tabla 11.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro, en las áreas perisilvianas, en las áreas no perisilvianas y porcentaje de d/m en áreas perisilvianas. En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N=48). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	Trastorno autista (n=28)	Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=20)	t-Student (df=46)	P
<b>d/m totales cerebro</b>				
$\bar{x}$	1,98	2,76		
$\pm$ SD	$\pm 1,44$	$\pm 2,04$	1,55	0,128
$\pm$ SEM	$\pm 0,27$	$\pm 0,46$		
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,72	1,69		
$\pm$ SD	$\pm 1,24$	$\pm 1,73$	0,09	0,932
$\pm$ SEM	$\pm 0,23$	$\pm 0,39$		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,26	1,07		
$\pm$ SD	$\pm 0,39$	$\pm 1,35$	<b>3,02</b>	<b>0,004*</b>
$\pm$ SEM	$\pm 0,07$	$\pm 0,30$		
<b>Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	85,38	62,91		
$\pm$ SD	$\pm 23,03$	$\pm 30,17$	<b>2,93</b>	<b>0,005*</b>
$\pm$ SEM	$\pm 4,35$	$\pm 6,75$		

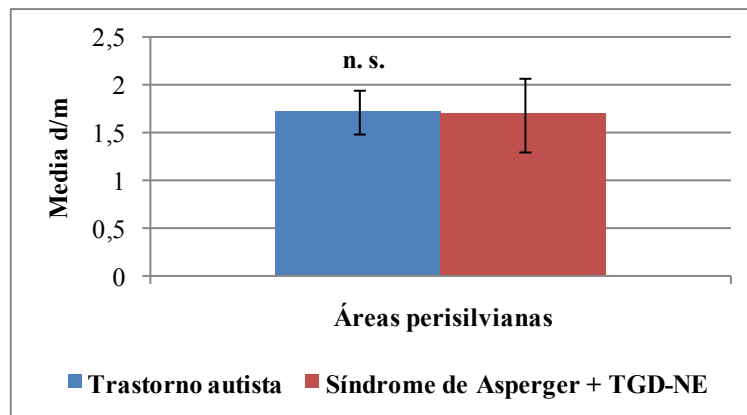
\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos diagnósticos en la media de los d/m en las áreas perisilvianas ni en la totalidad del cerebro (Tabla 11, Figuras 33 y 34).





**Figura 33.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (ver estadística en Tabla 11).



**Figura 34.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (ver estadística en Tabla 11).

### Control de la epilepsia

Para controlar el efecto de la epilepsia se realizó una prueba t-Student de las cuatro variables excluyendo los pacientes con epilepsia. La prueba t-Student fue significativa para la variable “d/m en áreas no perisilvianas” ( $t_{(37)} = 2,83$ ;  $p=0,007$ ; t corregida por diferencias de varianzas  $t_{(17,7)} = 2,52$ ;  $p=0,021$ ) y también para la variable “porcentaje de d/m en áreas perisilvianas” ( $t_{(37)} = 3,09$ ;  $p=0,004$ ; t corregida por diferencias de varianzas  $t_{(29,6)} = 2,99$ ;  $p=0,006$ ) entre ambos grupos (Tabla 12).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las variables “d/m totales cerebro” y “d/m en áreas perisilvianas” (Tabla 12).

**Tabla 12.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro, en las áreas perisilvianas, en las áreas no perisilvianas y porcentaje de d/m en áreas perisilvianas. En este análisis únicamente se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área y además no presentaron epilepsia (N=39). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	<b>Trastorno autista (n=22)</b>	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=17)</b>	<b>t-Student (df=37)</b>	<b>P</b>
<b>d/m totales cerebro</b>				
$\bar{x}$	1,71	2,57		
$\pm$ SD	$\pm 1,31$	$\pm 2,14$	1,54	0,133
$\pm$ SEM	$\pm 0,28$	$\pm 0,52$		
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,54	1,55		
$\pm$ SD	$\pm 1,11$	$\pm 1,81$	0,02	0,983
$\pm$ SEM	$\pm 0,24$	$\pm 0,44$		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,17	1,02		
$\pm$ SD	$\pm 0,35$	$\pm 1,34$	<b>2,83</b>	<b>0,007*</b>
$\pm$ SEM	$\pm 0,07$	$\pm 0,33$		
<b>Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	85,37	61,84		
$\pm$ SD	$\pm 23,50$	$\pm 30,16$	<b>3,09</b>	<b>0,004*</b>
$\pm$ SEM	$\pm 5,01$	$\pm 7,31$		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

### **Control de la edad**

Controlando la edad con un análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable) en la variable “d/m en áreas no perisilvianas” no se obtuvo significación para la edad ( $F(1,47)=0,31$  ;  $p=0,583$ ) y sí para el diagnóstico ( $F(1,47)= 8,86$ ;  $p=0,005$ ). De la misma forma, en la variable “porcentaje de d/m en áreas perisilvianas” tampoco se obtuvo significación para la edad ( $F(1,47)=0,69$ ;  $p=0,410$ ) y sí para el diagnóstico ( $F(1,47)=9,07$ ;  $p=0,004$ ) (Tabla 13).

No se obtuvo significación ni para la edad ni para el diagnóstico en las otras variables analizadas: “d/m totales del cerebro” y “d/m en áreas perisilvianas” (Tabla 13).

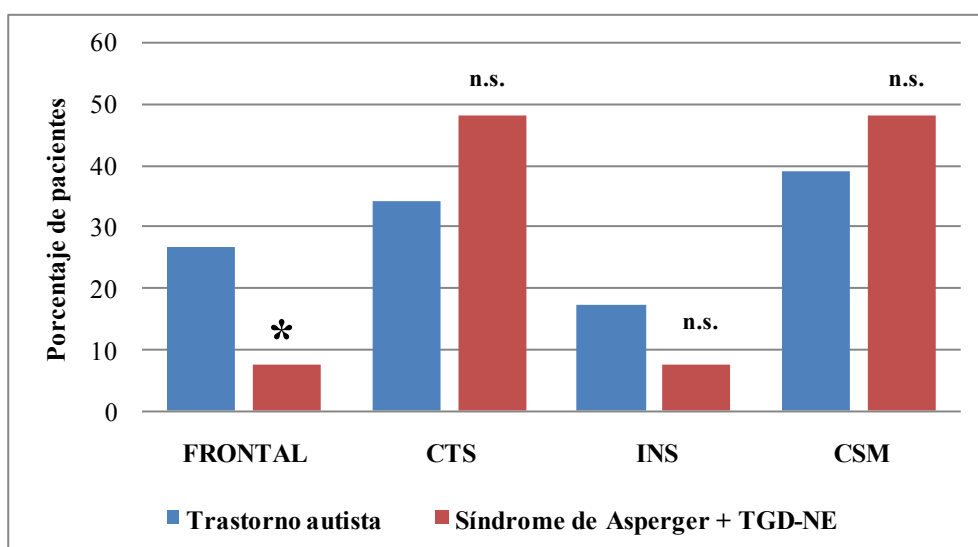
**Tabla 13.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro, en las áreas perisilvianas, en las áreas no perisilvianas y porcentaje de d/m en áreas perisilvianas. En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N=48). Resultados estadísticos del análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable).

	<b>Trastorno autista (n=28)</b>	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=20)</b>	<b>F (p) (df=47)</b>	<b>Covariante (Edad) F (p)</b>
<b>d/m totales cerebro</b>				
$\bar{x}$	1,98	2,76		
$\pm$ SD	$\pm$ 1,44	$\pm$ 2,04	2,27 (0,139)	0,06 (0,813)
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,27	$\pm$ 0,46		
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,72	1,69		
$\pm$ SD	$\pm$ 1,24	$\pm$ 1,73	0,01 (0,917)	0,01 (0,946)
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,23	$\pm$ 0,39		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,26	1,07		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,39	$\pm$ 1,35	<b>8,86 (0,005)*</b>	0,31 (0,583)
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,30		
<b>Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	85,38	62,91		
$\pm$ SD	$\pm$ 23,03	$\pm$ 30,17	<b>9,07 (0,004)*</b>	0,69 (0,410)
$\pm$ SEM	$\pm$ 4,35	$\pm$ 6,75		

\* Análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable) significativo para el diagnóstico entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

## **5. Localización y cuantificación de la actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas en el total de la muestra (N=68)**

La prueba Chi-Cuadrado mostró diferencia significativa en la variable “presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal” ( $X^2=4,41$ ;  $p=0,036$ ) al comparar el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. No se obtuvieron diferencias significativas para la presencia de actividad epileptiforme en el resto de áreas perisilvianas (circunvolución temporal superior, ínsula y circunvolución supramarginal) al comparar ambos grupos (Tabla 14 y Figura 35).



**Figura 35.** Porcentaje de pacientes de cada grupo con actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas: región perisilviana frontal (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM). La región perisilviana frontal incluyó la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral adyacentes a la cisura de Silvio.

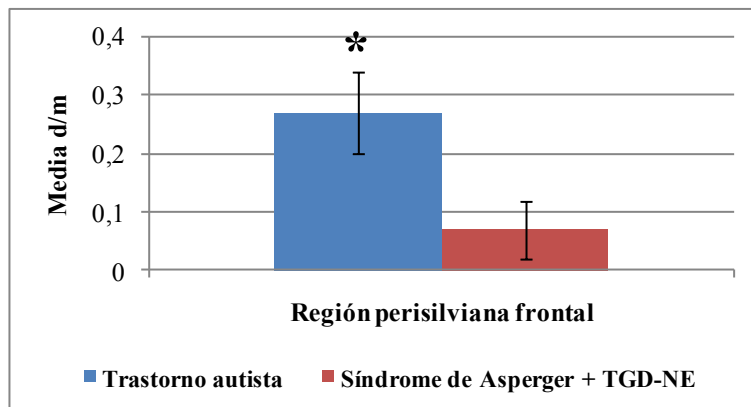
\* Diferencia significativa (ver estadística en tabla 14).

**Tabla 14.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes de cada grupo con actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas: la región perisilviana frontal (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM) en el total de la muestra (N=68). Resultados estadísticos de la prueba Chi-Cuadrado al comparar ambos grupos.

	Trastorno autista (n=41)	Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)	X <sup>2</sup> Chi-Cuadrado	p
<b>FRONTAL</b> n (%)	11 (26,8)	2 (7,4)	<b>4,41</b>	<b>0,036*</b>
<b>CTS</b> n (%)	14 (34,1)	13 (48,1)	1,13	0,29
<b>INS</b> n (%)	7 (17,1)	7 (7,4)	0,14	0,71
<b>CSM</b> n (%)	16 (39)	13 (48,1)	0,55	0,46

\* Prueba Chi-Cuadrado significativa (Prueba Exacta de Fisher, p = 0,043)

Asimismo el grupo de pacientes con trastorno autista mostró una media de “dipolos por minuto (d/m) en la región perisilviana frontal” mayor que el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para grupos independientes ( $t_{(66)} = 2,02$ ;  $p = 0,047$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(65,5)} = 2,24$ ;  $p = 0,029$ ) (Tabla 15 y Figura 36-38).



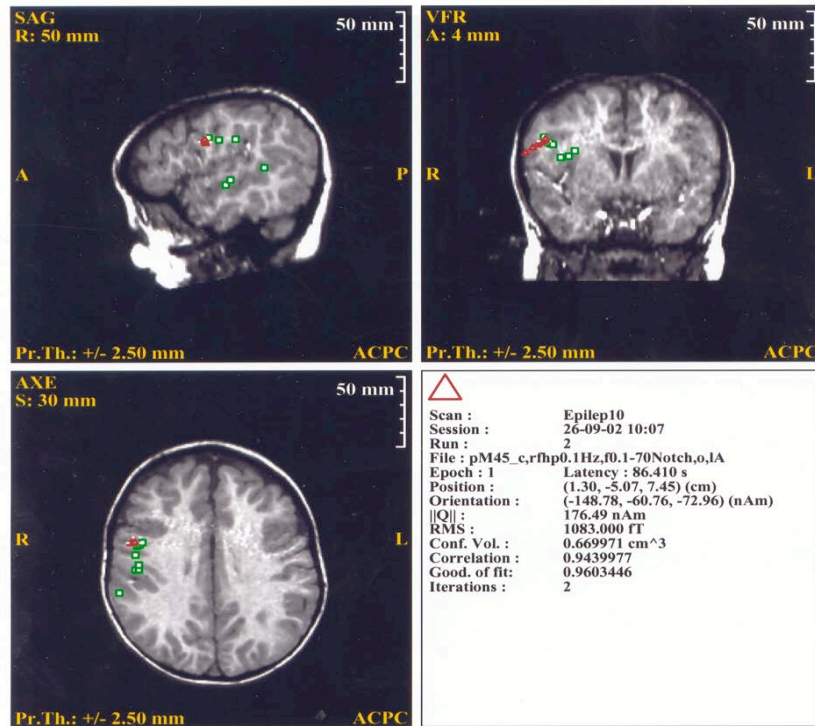
**Figura 36.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la región perisilviana frontal en los pacientes de cada grupo.

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 15).

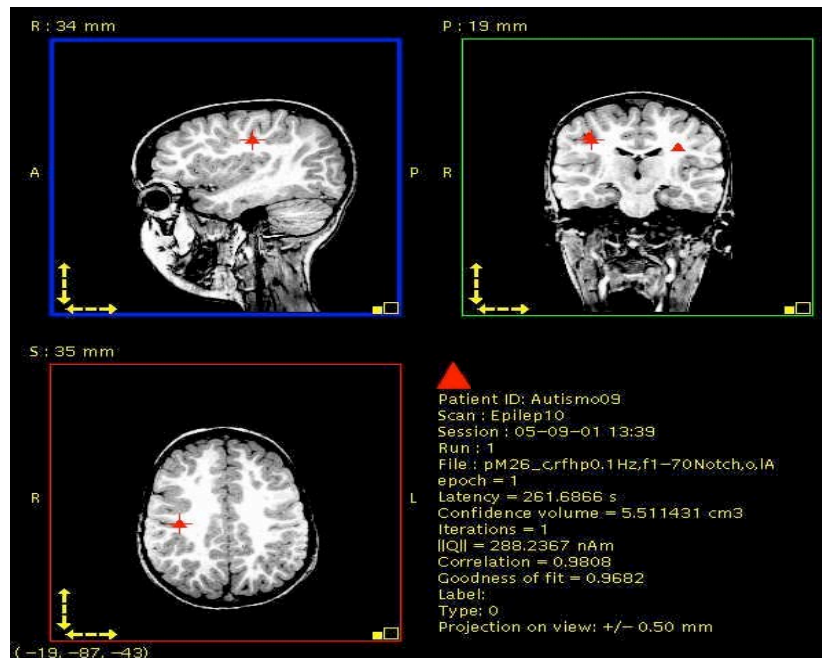
**Tabla 15.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas: la región perisilviana frontal (d/m FRONTAL), la circunvolución temporal superior (d/m CTS), la ínsula (d/m INS) y la circunvolución supramarginal (d/m CSM) en el total de la muestra (N=68). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	<b>Trastorno autista (n=41)</b>	<b>Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=27)</b>	<b>t-Student (df=66)</b>	<b>p</b>
<b>d/m FRONTAL</b>				
$\bar{x}$	0,27	0,07		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,45	$\pm$ 0,27	<b>2,02</b>	<b>0,047*</b>
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,05		
<b>d/m CTS</b>				
$\bar{x}$	0,32	0,44		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,47	$\pm$ 0,51	1,06	0,293
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,07	$\pm$ 0,10		
<b>d/m INS</b>				
$\bar{x}$	0,22	0,26		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,42	$\pm$ 0,45	0,37	0,710
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,06	$\pm$ 0,08		
<b>d/m CSM</b>				
$\bar{x}$	0,39	0,48		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,49	$\pm$ 0,51	0,74	0,464
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,08	$\pm$ 0,10		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

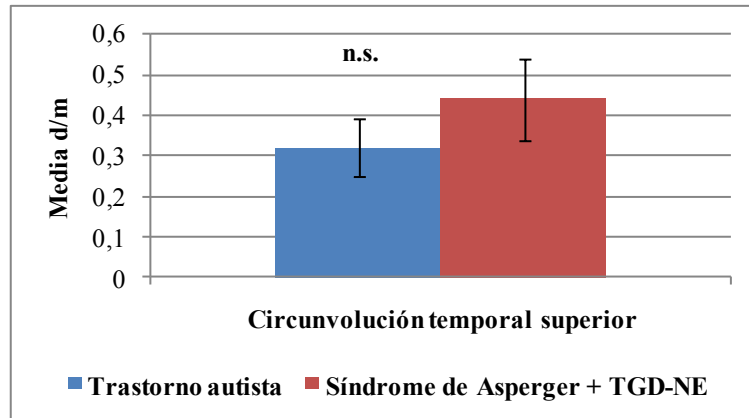


**Figura 37.** Representación de los dipolos asociados (triángulos rojos y cuadrados verdes) a la detección de actividad epileptiforme en un paciente con trastorno autista. Dipolos localizados en las áreas perisilvianas.

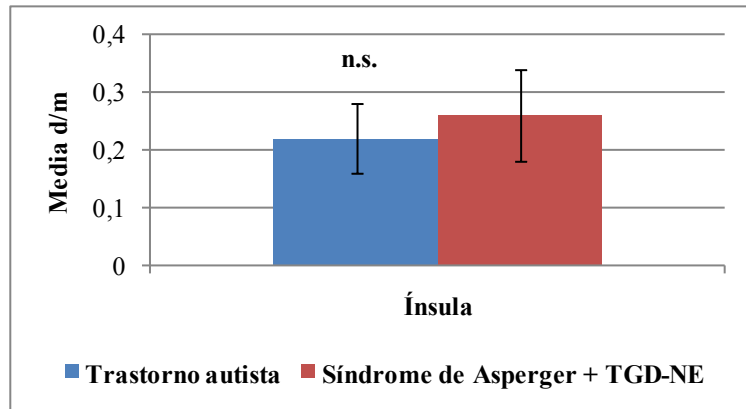


**Figura 38.** Representación de los dipolos (triángulos rojos) asociados a la detección de actividad epileptiforme en un paciente con trastorno autista. Dipolos localizados en las áreas perisilvianas.

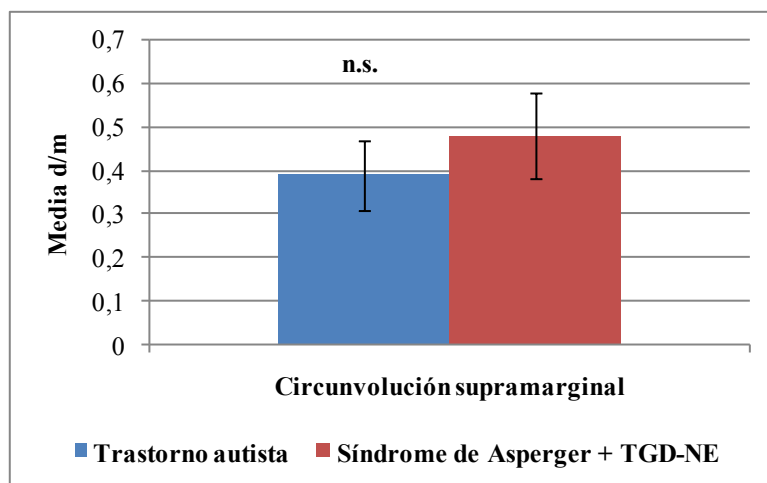
No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la media de dipolos por minuto (d/m) en el resto de áreas perisilvianas: la circunvolución temporal superior, la ínsula y la circunvolución supramarginal (Tabla 15, Figuras 39-41).



**Figura 39.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la circunvolución temporal superior en los pacientes de cada grupo (ver estadística en Tabla 15).



**Figura 40.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la ínsula en los pacientes de cada grupo (ver estadística en Tabla 15).



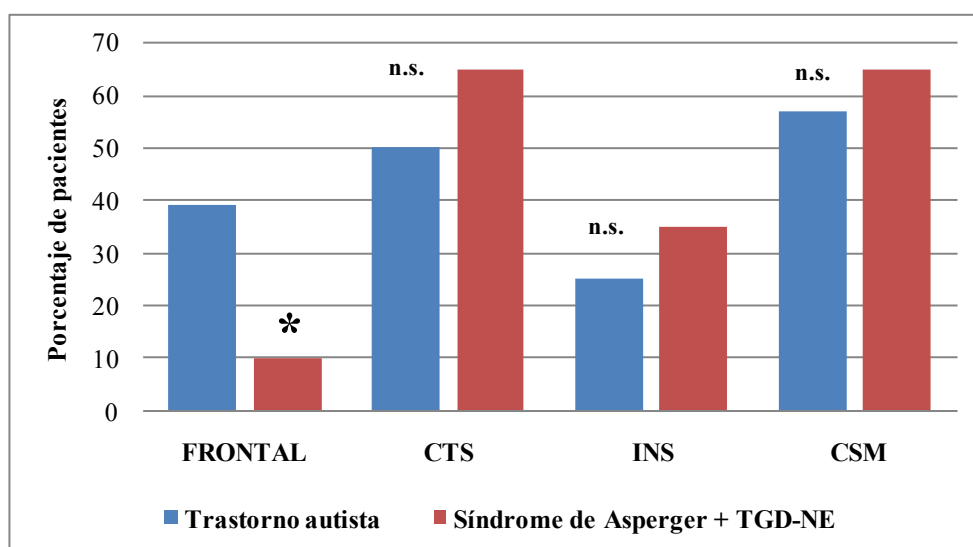
**Figura 41.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la circunvolución supramarginal en los pacientes de cada grupo (ver estadística en Tabla 15).

## 6. Localización y cuantificación de la actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (n=48)

En este análisis únicamente se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área, manifestada por la aparición de dipolos en la MEG (grupo “pacientes con trastorno autista”: n=28; grupo “pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE”: n= 20).

La prueba Chi-Cuadrado mostró diferencia significativa en la variable “presencia de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal” ( $X^2=5,55$ ;  $p=0,018$ ) al comparar el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área. No se obtuvieron diferencias significativas para la presencia de actividad epileptiforme en el resto de áreas perisilvianas (la circunvolución temporal superior, la ínsula y la circunvolución supramarginal) al comparar ambos grupos (Tabla 16 y Figura 42).





**Figura 42.** Porcentaje de pacientes de cada grupo con actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas: la región perisilviana frontal (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM). La región frontal perisilviana incluyó la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral adyacentes a la cisura de Silvio. En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N=48).

\* Diferencia significativa (ver estadística en tabla 16).

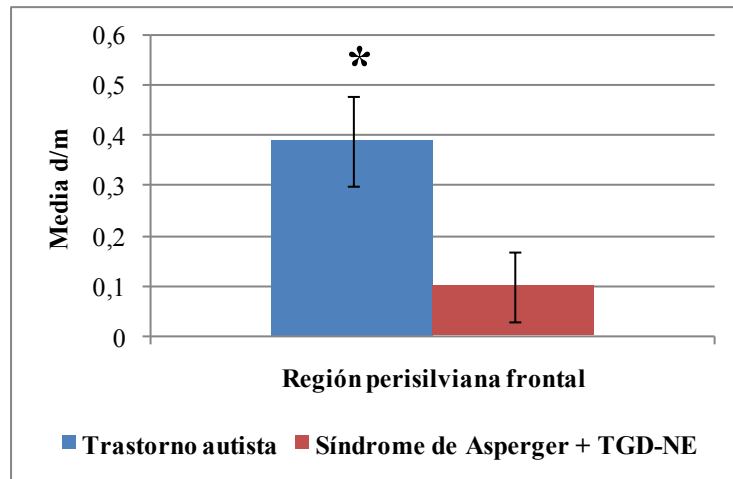
**Tabla 16.** Número (n) y porcentaje (%) de pacientes de cada grupo con actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas: región frontal perisilviana (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM). En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (n=48). Resultados estadísticos de la prueba Chi-Cuadrado al comparar ambos grupos.

	Trastorno autista (n=28)	Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=20)	X <sup>2</sup> Chi-Cuadrado	p
<b>FRONTAL</b> n (%)	11 (39,3)	2 (10,0)	<b>5,55</b>	<b>0,018*</b>
<b>CTS</b> n (%)	14 (50,0)	13 (65)	0,86	0,352
<b>INS</b> n (%)	7 (25,0)	7 (35)	0,43	0,836
<b>CSM</b> n (%)	16 (57,1)	13 (65)	0,30	0,582

\* Prueba Chi-Cuadrado significativa (Prueba Exacta de Fisher, p = 0,046).

Asimismo el grupo de pacientes con trastorno autista mostró una media de “dipolos por minuto (d/m) en región perisilviana frontal” mayor que el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student para

grupos independientes ( $t_{(46)} = 2,33$ ;  $p = 0,024$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(45,2)} = 2,51$ ;  $p = 0,016$ ) (Tabla 17 y Figura 43).



**Figura 43.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la región perisilviana frontal en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme.

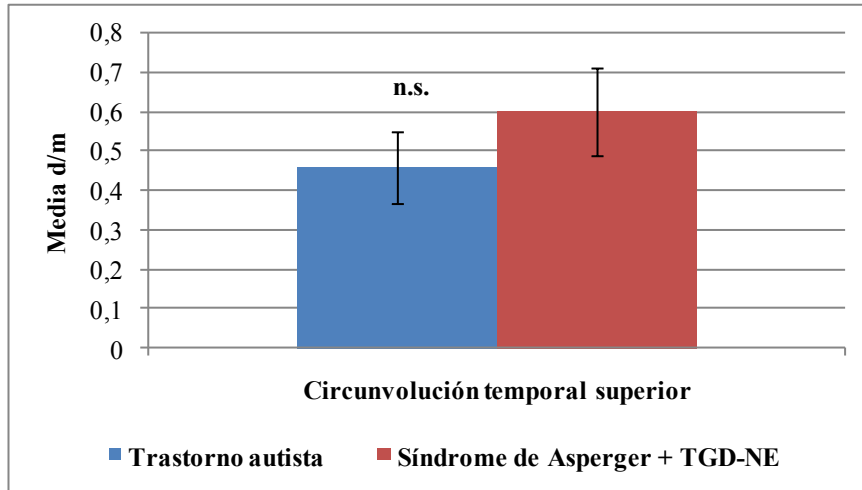
\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 16).

**Tabla 17.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas: la región perisilviana frontal (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM). En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N=48). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

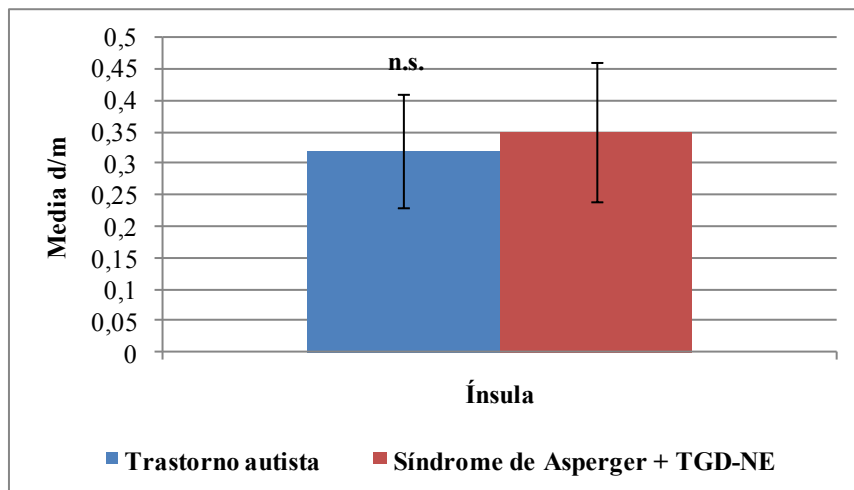
	Trastorno autista (n=28)	Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=20)	t-Student (df=46)	p
<b>d/m FRONTAL</b>				
$\bar{x}$	0,39	0,10	<b>2,33</b>	<b>0,024*</b>
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,31		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,07		
<b>d/m CTS</b>				
$\bar{x}$	0,46	0,60	0,92	0,364
$\pm$ SD	$\pm$ 0,51	$\pm$ 0,50		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		
<b>d/m INS</b>				
$\bar{x}$	0,32	0,35	0,20	0,840
$\pm$ SD	$\pm$ 0,47	$\pm$ 0,49		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		
<b>d/m CSM</b>				
$\bar{x}$	0,57	0,65	0,54	0,593
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,49		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

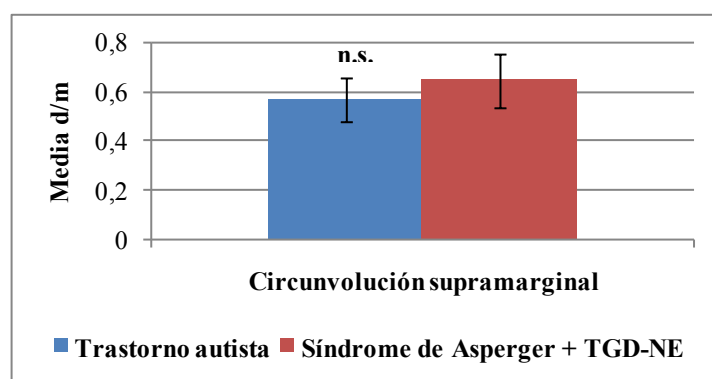
No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la media de dipolos por minuto (d/m) en el resto de áreas perisilvianas: la circunvolución temporal superior, la ínsula y la circunvolución supramarginal (Tabla 17, Figuras 44-46).



**Figura 44.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la circunvolución temporal superior en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (ver estadística en Tabla 17).



**Figura 45.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la ínsula en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (ver estadística en Tabla 17).



**Figura 46.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en la circunvolución supramarginal en los pacientes de cada grupo que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área (ver estadística en Tabla 17).

### Control de la edad

Controlando la edad con un análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable), en la variable “dipolos por minuto (d/m) en región perisilviana frontal” no se obtuvo significación para la edad ( $F(1,47)=2,39$ ;  $p=0,129$ ) y sí para el diagnóstico ( $F(1,47)=7,73$ ;  $p=0,008$ ). No se obtuvieron diferencias significativas en la media de dipolos por minuto (d/m) en el resto de áreas perisilvianas ni para la edad ni para el diagnóstico (Tabla 18).

**Tabla 18.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas: región frontal perisilviana (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM). En este análisis sólo se incluyeron los pacientes que presentaron actividad epileptiforme en cualquier área ( $N=48$ ). Resultados estadísticos del análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable).

	Trastorno autista (n=28)	Síndrome de Asperger + TGD-NE (n=20)	F(p) (df=47)	Covariante (Edad) F (p)
<b>d/m FRONTAL</b>				
$\bar{x}$	0,39	0,10	<b>7,73 (0,008)*</b>	2,39 (0,129)
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,31		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,07		
<b>d/m CTS</b>				
$\bar{x}$	0,46	0,60	0,44 (0,509)	0,20 (0,658)
$\pm$ SD	$\pm$ 0,51	$\pm$ 0,50		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		
<b>d/m INS</b>				
$\bar{x}$	0,32	0,35	0,57 (0,456)	2,11 (0,153)
$\pm$ SD	$\pm$ 0,47	$\pm$ 0,49		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		
<b>d/m CSM</b>				
$\bar{x}$	0,57	0,65	0,83 (0,367)	1,13 (0,293)
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,49		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,09	$\pm$ 0,11		

\* Análisis de la covarianza (considerando la edad como covariable) significativo para el diagnóstico entre el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

## **7. Análisis discriminante**

Para poder investigar si la actividad epileptiforme no perisilviana (d/m en áreas no perisilvianas) y la actividad epileptiforme relativa perisilviana (“% d/m e áreas perisilvianas”) pueden clasificar los sujetos entre los dos grupos estudiados, llevamos a cabo un análisis discriminante. El análisis muestra que la función discriminante con la variable d/m en áreas no perisilvianas ( $R^2$  canónica = 0.12;  $\lambda = 0.88$ ,  $\chi^2 = 8.37$ ,  $p = 0.015$ ; 12% de varianza explicada) es capaz de clasificar correctamente el 85.4% de los sujetos diagnosticados con autismo y un 48.1% de los casos del grupo combinado (Asperger + TGD-NE). Globalmente la función discriminante puede clasificar correctamente un 70.60% de la muestra.

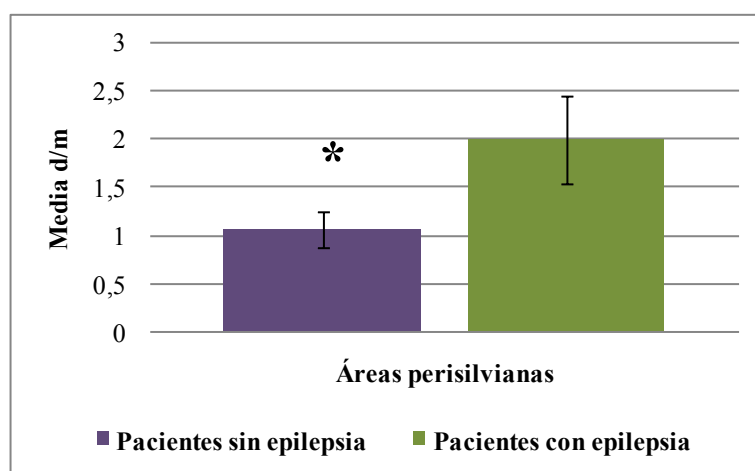
El mismo análisis, con la variable “porcentaje d/m en áreas perisilvianas” muestra una función discriminante que explica el 16 % de la variabilidad entre grupos ( $R^2$  canónica = 0.16;  $\lambda = 0.84$ ,  $\chi^2 = 7.78$ ,  $p = 0.004$ ) y que es capaz de clasificar correctamente al 60 % de los casos del grupo “Asperger + TGD-NE” y el 78.6% de los sujetos con autismo. Globalmente la función discriminante puede clasificar correctamente un 70.80% de toda la muestra.

Ninguna otra función discriminante resultó significativa.

## **8. Efecto de la epilepsia en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en el total de la muestra (N=68)**

Los pacientes de la muestra con epilepsia presentaron una media de “d/m en áreas perisilvianas” mayor que los pacientes sin epilepsia. Esta diferencia fue significativa con la prueba t-Student ( $t_{(66)} = 2,02$ ;  $p = 0,048$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(13,3)} = 1,88$ ;  $p = 0,082$ ) (Tabla 19 y Figura 47) al comparar los dos grupos.

La prueba U de Mann-Whitney también mostró diferencia significativa ( $Z = 2,12$ ;  $p = 0,034$ ) entre ambos grupos.



**Figura 47.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas en los pacientes con y sin epilepsia.

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 19).

**Tabla 19.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) del número de dipolos por minuto (d/m) en las áreas perisilvianas y en las áreas no perisilvianas en los pacientes con y sin epilepsia del total de la muestra. Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	Pacientes sin epilepsia (n=57)	Pacientes con epilepsia (n=11)	t-Student (df=66)	p
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,06	1,99	<b>2,02</b>	<b>0,048*</b>
$\pm$ SD	$\pm$ 1,39	$\pm$ 1,54		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,18	$\pm$ 0,46		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,37	0,69	1,10	0,277
$\pm$ SD	$\pm$ 0,87	$\pm$ 0,94		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,28		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre el grupo de pacientes con epilepsia frente al grupo de pacientes sin epilepsia.

## 9. Efecto de la epilepsia en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG (N=48)

Al incluir únicamente los pacientes que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área, la prueba t-Student no fue significativa para ninguna variable respecto a la variable “presencia de epilepsia clínica” al comparar los pacientes con epilepsia frente a los pacientes sin epilepsia (Tabla 20).

**Tabla 20.** Media ( $\bar{X}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) del número de dipolos por minuto (d/m) en las áreas perisilvianas, en las áreas no perisilvianas y del porcentaje de dipolos por minuto (d/m) en áreas perisilvianas de los pacientes que presentaron actividad epileptiforme en cualquier área y en función de la presencia o no de epilepsia (N=48). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

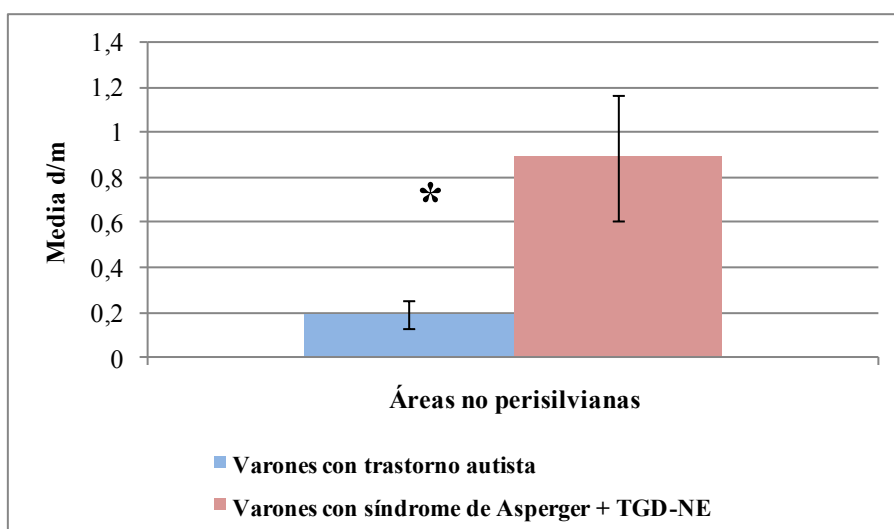
	<b>Pacientes sin epilepsia (n=37)</b>	<b>Pacientes con epilepsia (n=9)</b>	<b>t-Student (df =44)</b>	<b>p</b>
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,63	2,44		
$\pm$ SD	$\pm$ 1,43	$\pm$ 1,32	1,54	0,130
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,24	$\pm$ 0,44		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,43	0,84		
$\pm$ SD	$\pm$ 0,69	$\pm$ 0,98	1,48	0,146
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,33		
<b>Porcentaje d/m en áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	81,00	72,60		
$\pm$ SD	$\pm$ 23,84	$\pm$ 23,66	0,95	0,350
$\pm$ SEM	$\pm$ 3,92	$\pm$ 7,89		

## **10. Efecto del género en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en el total de la muestra**

Respecto a la variable género, no se pudieron realizar análisis factoriales de la varianza tomando el género como factor independiente porque hubo sólo ocho niñas en el grupo de pacientes con trastorno autista y cuatro niñas en el grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Por este motivo se comprobó si al excluir las niñas de los análisis se mantenían los resultados anteriores (Tabla 21).

Al incluir solamente los varones (N= 56) en los análisis, la prueba t-Student para la variable “dipolos por minuto (d/m) en áreas no perisilvianas” mantuvo la significación ( $t_{(54)}= 2,88$ ;  $p=0,006$ ; t-Student corregida por diferencia de varianzas  $t_{(24,4)}=2,46$ ;  $p=0,021$ ) al comparar ambos grupos de varones, al igual que en los análisis con la muestra completa (Tabla 21 y Figura 48).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de varones en la media de “dipolos por minuto totales cerebro” y “dipolos por minuto en áreas perisilvianas” (Tabla 21 y Figuras 49-50).



**Figura 48.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas no perisilvianas en los varones de cada grupo en el total de la muestra (N=56).

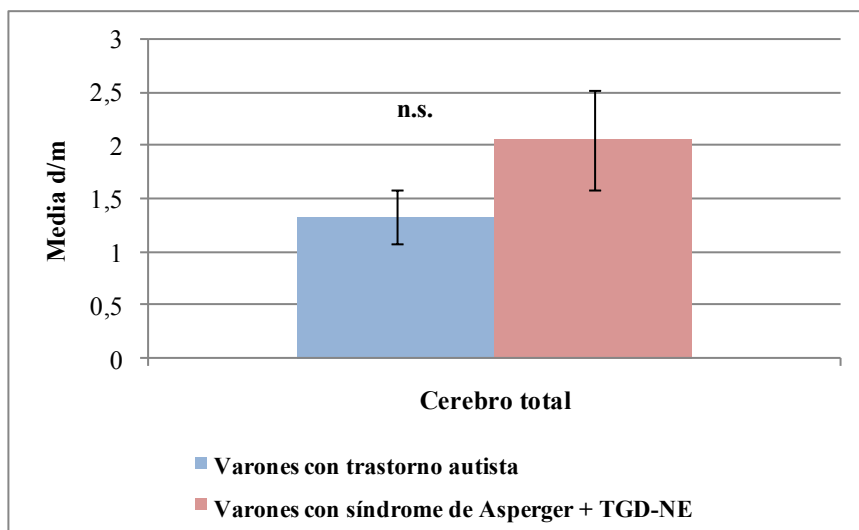
\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 21).

**Tabla 21.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) de dipolos por minuto (d/m) en todo el cerebro, en las áreas perisilvianas y en las áreas no perisilvianas en los varones de cada grupo en el total de la muestra (N=56). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

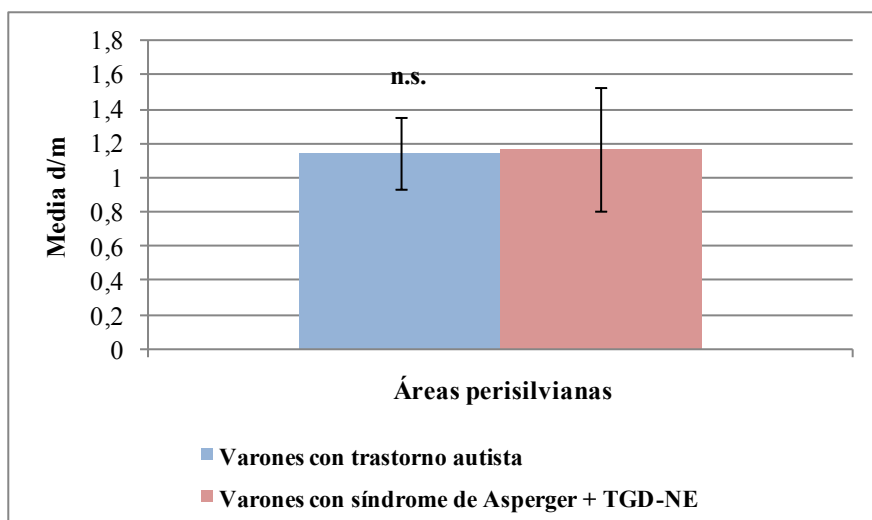
	<b>Varones con trastorno autista (n=33)</b>	<b>Varones con síndrome de Asperger + varones con TGD-NE (n=23)</b>	<b>t-Student (df=54)</b>	<b>p</b>
<b>d/m totales cerebro</b>				
$\bar{x}$	1,33	2,06	1,47	0,146
$\pm$ SD	$\pm$ 1,44	$\pm$ 2,24		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,47		
<b>d/m áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	1,14	1,17	0,61	0,951
$\pm$ SD	$\pm$ 1,21	$\pm$ 1,72		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,36		
<b>d/m áreas no perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	0,19	0,89	<b>2,88</b>	<b>0,006*</b>
$\pm$ SD	$\pm$ 0,37	$\pm$ 1,33		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,06	$\pm$ 0,28		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre los varones con trastorno autista frente a los varones con síndrome de Asperger y varones con TGD-NE.





**Figura 49.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en todo el cerebro en los varones de cada grupo en el total de la muestra (N=56) (ver estadística en Tabla 21).



**Figura 50.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) de los dipolos por minuto (d/m) obtenidos en las áreas perisilvianas en los varones de cada grupo en el total de la muestra (N=56) (ver estadística en Tabla 21).

## 11. Efecto del género en la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales en la submuestra de pacientes con actividad epileptiforme MEG

Al incluir en los análisis exclusivamente los varones con actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N=40), la prueba t-Student para la variable “porcentaje de dipolos por minuto (d/m) en áreas perisilvianas” fue significativa ( $t_{(38)} = 3,14$ ;  $p=0,003$ ; t-Student

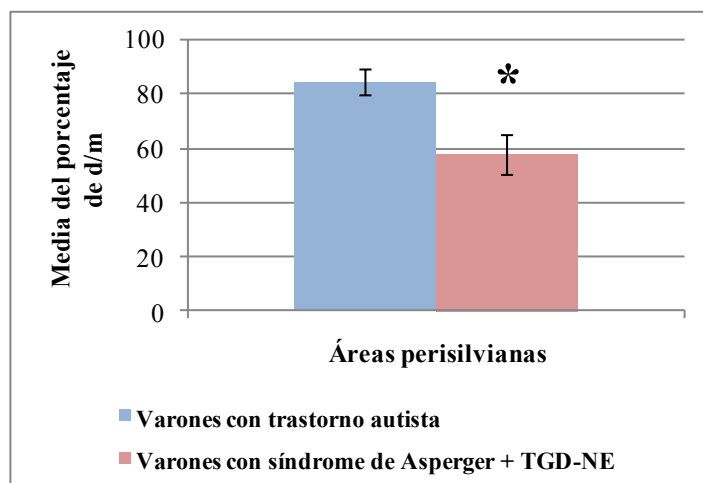
corregida por diferencia de varianzas  $t_{(30,2)} = 3,04$ ;  $p=0,005$ ) al comparar ambos grupos de varones (Tabla 22 y Figura 51).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de varones en la media de los d/m en las áreas perisilvianas (la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM)), aunque fue muy próxima a la significación ( $p = 0.057$ ) la diferencia en la región perisilviana frontal (FRONTAL) (ver estadística en Tabla 22).

**Tabla 22.** Media ( $\bar{x}$ ), desviación estándar (SD) y error estándar (SEM) del porcentaje de dipolos por minuto (d/m) en áreas perisilvianas y de los d/m obtenidos en las áreas perisilvianas: región perisilviana frontal (FRONTAL), la circunvolución temporal superior (CTS), la ínsula (INS) y la circunvolución supramarginal (CSM) en los varones de cada grupo con actividad epileptiforme MEG. En este análisis sólo se incluyeron los varones que presentaron actividad epileptiforme en cualquier área (N=40). Resultados estadísticos de la prueba t-Student para grupos independientes.

	<b>Varones con trastorno autista (n=23)</b>	<b>Varones con síndrome de Asperger + varones con TGD-NE (n=17)</b>	<b>t-Student (df=38)</b>	<b>p</b>
<b>Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas</b>				
$\bar{x}$	84,61	57,96	<b>3,14</b>	<b>0,003*</b>
$\pm$ SD	$\pm$ 24,09	$\pm$ 29,60		
$\pm$ SEM	$\pm$ 5,02	$\pm$ 7,18		
<b>d/m FRONTAL</b>				
$\bar{x}$	0,39	0,12	<b>1,96</b>	<b>0,057</b>
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,33		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,80		
<b>d/m CTS</b>				
$\bar{x}$	0,43	0,59	0,95	0,350
$\pm$ SD	$\pm$ 0,51	$\pm$ 0,51		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,12		
<b>d/m INS</b>				
$\bar{x}$	0,39	0,29	0,62	0,536
$\pm$ SD	$\pm$ 0,50	$\pm$ 0,47		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,10	$\pm$ 0,11		
<b>d/m CSM</b>				
$\bar{x}$	0,56	0,70	0,89	0,377
$\pm$ SD	$\pm$ 0,51	$\pm$ 0,47		
$\pm$ SEM	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,11		

\* Prueba t-Student para grupos independientes significativa entre los varones con trastorno autista frente a los varones con síndrome de Asperger y varones con TGD-NE.



**Figura 51.** Media  $\pm$  SEM (error estándar) del porcentaje de dipolos por minuto (d/m) en las áreas perisilvianas en los varones de cada grupo con actividad epileptiforme MEG en cualquier área (N= 40).

\* Diferencia significativa (ver estadística en Tabla 22)

## 12. Correlaciones entre la edad de los pacientes y la cantidad de dipolos por minuto obtenidos en las distintas áreas cerebrales

No se hallaron correlaciones significativas entre la edad y las variables cuantitativas obtenidas de la MEG (“d/m áreas perisilvianas, d/m áreas no perisilvianas, d/m totales cerebro y porcentaje de d/m en áreas perisilvianas”) (Tabla 23).

**Tabla 23.** Matriz de correlaciones entre la edad de los pacientes y las variables obtenidas de la MEG.

		Edad	d/m áreas perisilvianas	d/m áreas no perisilvianas	d/m totales cerebro	Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas
Edad	r	1				
	p	-				
d/m áreas perisilvianas	r	0,129	1			
	p	0,295	-			
d/m áreas no perisilvianas	r	0,147	0,152	1		
	p	0,231	0,217	-		
d/m totales cerebro	r	0,175	0,876**	0,610**	1	
	p	0,153	0,000	0,000	-	
Porcentaje de d/m en áreas perisilvianas	r	0,166	0,620**	-0,106	0,445**	1
	p	0,175	0,000	0,389	0,000	-

r: Coeficiente correlación de Pearson.

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01. \* La correlación es significativa al nivel 0,05.

## DISCUSIÓN

La presencia de actividad epileptiforme cerebral en los niños con trastornos del espectro autista (TEA) es ampliamente estudiada por medio del electroencefalograma (EEG). En cambio, en la literatura existen escasas investigaciones mediante magnetoencefalografía (MEG) para analizar la actividad epileptiforme en los niños con TEA. Únicamente hay dos publicaciones previas. Por una parte, Lewine et al. (1999), investigadores de la Universidad de Utah, estudian la actividad epileptiforme durante el sueño en 50 niños con TEA regresivo —16 niños con trastorno autista y 34 niños con trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE)— y 6 niños con síndrome de Landau-Kleffner (Lewine et al., 1999). Y por la otra, Muñoz-Yunta et al. (2008) de la Universitat Autònoma de Barcelona-Hospital del Mar analizan la actividad epileptiforme en 36 niños con TEA idiopático (22 niños con trastorno autista, 9 niños con síndrome de Asperger y 5 niños con TGD-NE) (Muñoz-Yunta et al., 2008).

### **1. Presencia de actividad epileptiforme cerebral**

La primera hipótesis planteada en esta tesis fue determinar si existe una mayor sensibilidad de la MEG para la detección de fuentes de actividad epileptiforme interictal en pacientes con TEA respecto al registro EEG. Para ello se analizó la actividad cerebral espontánea registrada mediante MEG de 148 canales (y registro EEG de 32 canales simultáneo) con la finalidad de detectar la presencia de actividad epileptiforme en niños con TEA, aun cuando éstos no presentasen epilepsia clínica.

Esta hipótesis se confirmó al hallar diferencias significativas entre la detección de actividad epileptiforme en el registro MEG y en el registro EEG simultáneo en los pacientes estudiados.

En la presente tesis se obtuvo un elevado índice de actividad epileptiforme (70,6%) detectada en el registro MEG en los niños con TEA. Este hallazgo está en la misma línea que los resultados previos publicados por Lewine et al. (1999) y Muñoz-Yunta et

al. (2008). Ambos grupos de investigadores coinciden en hallar un alto porcentaje de niños con TEA que muestran actividad epileptiforme en el registro MEG, el 82% y el 86% de sus muestras totales, respectivamente.

Al examinar cada grupo diagnóstico estudiado en esta tesis, se obtuvieron unos porcentajes del 68,3% para el grupo de niños con trastorno autista y del 74,1% para el grupo de niños con síndrome de Asperger y TGD-NE. En lo que respecta al trabajo de Lewine et al. (1999) encuentran un porcentaje del 81% en niños con trastorno autista y del 82% en niños con TGD-NE (los autores no especifican la inclusión de niños con síndrome de Asperger). Asimismo, Muñoz-Yunta et al. (2008) describen un porcentaje del 84% en niños con TEA (incluyen trastorno autista y síndrome de Asperger) y que todos los niños con TGD-NE muestran actividad epileptiforme en la MEG.

El porcentaje de niños con actividad epileptiforme detectada en el registro EEG simultáneo fue del 13,2% (14,6% niños con trastorno autista; 11,1% niños con síndrome de Asperger y TGD-NE) en la presente tesis. Al comparar este porcentaje con el descrito en los dos estudios previos, resultó menor que el obtenido por Lewine et al. (1999) siendo en dicho trabajo del 68%, y más elevado que el descrito por Muñoz-Yunta et al. (2008) en el cual únicamente un niño de los 36 estudiados (2,8%) presenta actividad epileptiforme en el EEG.

De modo que, en el grupo de niños con trastorno autista se computó un incremento de detección del 53,7% de pacientes con presencia de actividad epileptiforme en el registro MEG respecto al registro EEG. En el grupo con síndrome de Asperger y TGD-NE este aumento alcanzó el 63%.

En la cuantiosa bibliografía especializada, las tasas de presencia de actividad epileptiforme en el EEG en los pacientes con TEA son dispares y varían entre el 6% y el 74% (Ekinici et al., 2010). Por ejemplo, Mulligan y Trauner (2014) hallan actividad epileptiforme durante un registro EEG nocturno en el 59,4% de los pacientes con TEA estudiados. Respecto a las categorías diagnósticas, encuentran actividad epileptiforme en el 20% de los pacientes con síndrome de Asperger, en el 60% de los pacientes con trastorno autista y en el 81,3 % de los pacientes con TGD-NE. Además obtienen diferencias significativas entre dichas categorías. Otros autores, observan actividad epileptiforme durante registro EEG de sueño y/o vigilia de una hora de duración en el

24,6% de los niños con TEA estudiados. Por categorías diagnósticas, encuentran actividad epileptiforme en el 30,8% de los niños con trastorno autista y en el 13,3 % de los niños con TGD-NE. No obtienen diferencias significativas entre estas dos categorías (Ekinci et al., 2010). El significado de la actividad epileptiforme en los niños con TEA es controvertido.

Según la hipótesis propuesta por Morell et al. (1995), la actividad epileptiforme en el síndrome de Landau-Keffner interrumpe la función cognitiva establecida. De manera análoga en los TEA primarios, la actividad epileptiforme podría provocar una interrupción del proceso de desarrollo cognitivo a través de la poda sináptica en las conexiones neuronales, originando un déficit en la adquisición del lenguaje y la comunicación, de la empatía, así como desencadenando la aparición de estereotipias (Muñoz-Yunta et al., 2008). Asimismo, a juicio de Lado et al. (2013), la actividad epileptiforme persistente, incluso sin crisis clínicas, puede causar efectos adversos permanentes en el cerebro en desarrollo que pueden conllevar déficits cognitivos y/o conductuales.

De acuerdo con lo planteado, la actividad epileptiforme interictal está presente en gran parte de los niños con TEA y no está asociada necesariamente a crisis epilépticas clínicas. De manera que, la presencia de actividad epileptiforme persistente en etapas tempranas de la vida podría contribuir a las dificultades cognitivas y conductuales en los niños con TEA. Sin embargo, no todos los estudios están de acuerdo con este argumento. De modo que se necesitan más trabajos para especificar la asociación entre la presencia de actividad epileptiforme y las características clínicas de los pacientes con TEA (Trauner, 2015).

En síntesis, en la presente tesis se demostró una sensibilidad significativamente mayor por parte de la MEG respecto al EEG para la detección de actividad epileptiforme interictal en los niños con TEA. Hallazgo también descrito por Lewine et al. (1999) y Muñoz-Yunta et al. (2008).

### **1.1. ¿Por qué la MEG muestra mayor sensibilidad para detectar actividad epileptiforme que el EEG?**

Ante la elevada sensibilidad de la MEG para la detección de actividad epileptiforme obtenida en esta tesis, la cuestión a considerar son los factores que favorecen este hallazgo.

La MEG y el EEG miden la actividad cerebral en tiempo real, pero valoran diferentes propiedades físicas de dicha actividad. Esto lleva a diferencias en su sensibilidad a distintas distribuciones de las fuentes neurales.

Las señales registradas en la MEG y en el EEG, a pesar de ser complementarias y originarse de los mismos procesos neurofisiológicos (corrientes postsinápticas sincrónicas en miles de dendritas apicales de neuronas piramidales de la corteza), presentan diferencias que hacen a la MEG propicia para investigar la actividad epileptiforme en los niños con TEA.

Para analizar la preponderancia de la MEG respecto al EEG para la detección y localización exacta de la fuente de actividad epileptiforme, deben valorarse múltiples factores biológicos y tecnológicos (Shibasaki et al., 2007).

Por una parte, los factores biológicos comprenden la magnitud de la actividad epileptiforme (descarga o punta epiléptica), su distribución en la corteza cerebral, la geometría de la corteza (surcos o circunvoluciones), la profundidad de su fuente desde la superficie de la cabeza, la proporción de neuronas piramidales orientadas tangencialmente en el área cortical con respecto a la superficie de la cabeza, la actividad cerebral basal y la conductividad de los tejidos adyacentes al cerebro.

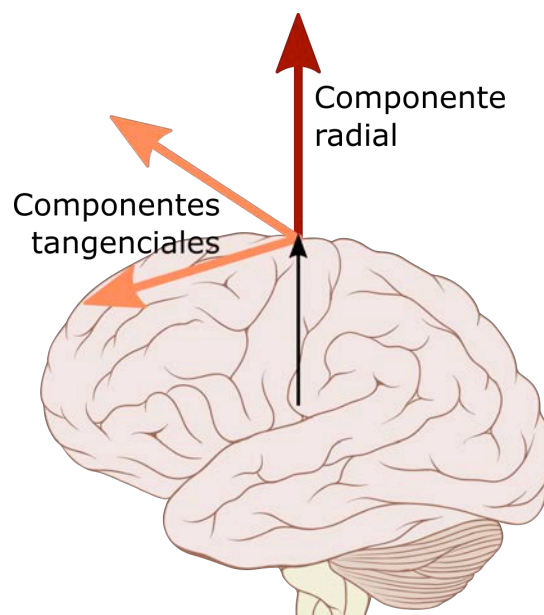
Y por la otra, los factores tecnológicos abarcan la cualidad del instrumento de registro, tal como el número de sensores, el uso de gradiómetro o de magnetómetro y el método de análisis de la fuente utilizado (Shibasaki et al., 2007).

De los anteriores factores biológicos mencionados, destacamos los más importantes a continuación.

### 1.1.1. Geometría de la corteza cerebral, orientación y profundidad de las fuentes neurales

La MEG detecta las fuentes de dipolos orientadas tangencialmente, y no es sensible a las fuentes orientadas radialmente al cráneo. En cambio, el EEG es sensible a las fuentes de dipolos con orientación radial y tangencial. Esta característica hace que en función de la geometría de la corteza cerebral (surcos o circunvoluciones), la actividad epileptiforme sea captada externamente por una u otra técnica (Figura 52).

La MEG es sensible a la actividad de las neuronas piramidales corticales orientadas tangencialmente. Por lo tanto, la MEG refleja la actividad en las paredes de los surcos corticales o de las grandes cisuras cerebrales (cisura de Silvio y cisura interhemisférica). Por el contrario, la MEG no es sensible a la actividad cortical de las fuentes orientadas radialmente, como en la cima de las circunvoluciones (Schwartz et al., 2010; Pittau et al., 2014; Malmivuo et al., 2012).



**Figura 52.** Orientación radial y tangencial.

A partir de: Patrick J. Lynch, medical illustrator (Patrick J. Lynch, medical illustrator) [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>)], via Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain\\_human\\_lateral\\_view.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain_human_lateral_view.svg)

En este sentido, diversos estudios especifican que la actividad epileptiforme se puede detectar mediante la MEG o el EEG, pero no necesariamente en ambas técnicas, ni siquiera cuando ambas se registran simultáneamente.



Junto con la orientación, la profundidad a través de las distintas capas de tejido cerebral también es un factor determinante para la detección de fuentes de actividad epileptiforme en la MEG. De modo que la MEG es más sensible a fuentes corticales y subcorticales, y menos a fuentes localizadas a más profundidad en el cerebro (Ahlfors et al., 2010).

### 1.1.2. Relación señal/ruido

Una actividad epileptiforme (descarga o punta epiléptica) debe tener una relación señal/ruido (SNR, del inglés, *signal-to-noise-ratio*) suficientemente alta para distinguirse del ruido basal y ser localizada con precisión. La relación señal/ruido de la actividad cerebral observada en la MEG y el EEG, no únicamente depende de las características técnicas del sensor (como el tipo, lugar o ruido) sino que también está supeditada a la localización y orientación de la fuente.

En cuanto a la detección de la actividad epileptiforme en la MEG y en el EEG afectan tanto la amplitud de la actividad, como la magnitud del ruido. De hecho, las señales detectadas en una modalidad, también pueden detectarse en la otra, pero con baja relación señal/ruido. Por esta razón, el beneficio de registrar MEG y EEG simultáneamente (Goldenholz et al., 2009; Ahlfors et al., 2010; Haueisen et al., 2012; Hunold et al., 2016).

Cuando la actividad epileptiforme se detecta únicamente en el EEG, normalmente se interpreta por la mayor sensibilidad del EEG a las fuentes radiales. Mientras que, cuando la actividad epileptiforme se localiza exclusivamente en la MEG, el motivo no es fácil de explicar sólo por la orientación de la fuente. Este hecho podría tener concordancia con una relación señal/ruido más elevada en la MEG que en el EEG para fuentes en áreas superficiales, como por ejemplo, en áreas neocorticales (Ahlfors et al., 2010; Stefan et al., 2011). De Jongh et al. (2005) asumen que la sensibilidad incrementa con la relación señal/ruido y ésta varía en diferentes áreas cerebrales. Así, los valores de la relación señal/ruido en áreas temporales son semejantes para la MEG y el EEG. Si bien, la relación señal/ruido en áreas frontales es mayor en la MEG que en el EEG.

### 1.1.3. Conductividad de los tejidos

Los campos magnéticos comparados con los potenciales eléctricos, no se atenúan o distorsionan por la diferente conductividad eléctrica de las distintas capas tisulares (las meninges, el líquido cefalorraquídeo, el cráneo y el cuero cabelludo) presentes entre el cerebro y los sensores de registro. Debido a este hecho las soluciones al problema inverso son más exactas con la MEG. Por ello la localización de la fuente de actividad epileptiforme es más precisa con la MEG que con el EEG.

### 1.1.4. Resolución espacial

La MEG es una medida directa de la actividad neuronal con una resolución espacial superior a la del EEG. Mientras que el EEG detecta corrientes secundarias de los potenciales iónicos postsinápticos extracelulares, la MEG detecta el flujo de campo magnético directamente generado por las corrientes postsinápticas intracelulares en las dendritas de las neuronas. Así, la MEG es una medida directa de la suma de las corrientes intracelulares. La presencia de cientos de sensores MEG sobre la cabeza y la información precisa sobre la localización de los sensores permite localizar la fuente con gran precisión (Kim et al., 2013).

En suma, tomando en cuenta cada uno de los anteriores factores favorables a la MEG, se concluye que dichas peculiaridades hacen de la MEG una técnica eficaz y sensible para la detección de actividad epileptiforme, ya que permite explorar regiones corticales como los surcos y las cisuras, captar fuentes de actividad epileptiforme difícilmente accesibles para el EEG y localizarlas de manera precisa mediante la técnica de fusión con una imagen cerebral de resonancia magnética (MSI). En consecuencia, estas características de la técnica MEG sustentan su elevada sensibilidad para la detección y localización de actividad epileptiforme en los niños con TEA.

## **1.2. Sensibilidad de la MEG en estudios de epilepsia**

De manera análoga al hallazgo de esta tesis, diversos estudios de epilepsia obtienen una elevada sensibilidad de la MEG para la localización de actividad epileptiforme, tanto en

población adulta como en población pediátrica, y en algunos casos ésta es superior a la sensibilidad del EEG ictal o interictal. En este sentido y para ilustrar lo señalado, la tabla 24 detalla una muestra de los resultados de la sensibilidad obtenida en distintos estudios de epilepsia mediante MEG.

En síntesis, los distintos autores destacan la utilidad de la MEG para localizar de manera fiable las fuentes de actividad epileptiforme en distintos tipos de epilepsia, asimismo proporciona información no disponible mediante el EEG. Y es especialmente útil cuando la RM y/o el EEG ictal no muestran datos localizables (Stefan et al., 2003; Englot et al., 2015; Knowlton et al., 1997; Kaiboriboon et al., 2010; Gavaret et al., 2014; Ossenblok et al., 2007).

**Tabla 24.** Sensibilidad de la MEG obtenida en distintos estudios de epilepsia.

<b>Autores Año</b>	<b>Tipo de epilepsia estudiado</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Sensibilidad de la MEG (%)</b>
Knowlton et al. 1997	Epilepsia temporal mesial	22	<b>73</b>
	Epilepsia temporal neocortical		Neocortical (92%)
	Epilepsia extratemporal		Mesial (50%)
Stefan et al. 2003	Epilepsia temporal	455	<b>70,3</b>
	Epilepsia del lóbulo frontal		
	Epilepsia de lóbulo extratemporal		
Lin et al. 2003	Epilepsia del lóbulo temporal lateral	46	<b>68,3</b>
Patarraia et al. 2004	Epilepsia resistente a fármacos	113	<b>79,2</b>
Iwasaki et al. 2005	Epilepsia focal resistente a fármacos	43	<b>72,1</b>
Knake et al. 2006	Epilepsia focal resistente a fármacos	70	<b>72</b>
Paulini et al. 2007	Epilepsia focal resistente a fármacos	105	<b>82</b>
Kaiboriboon et al. 2010	Epilepsia temporal mesial resistente a fármacos	25	<b>86,4</b>
Englot et al. 2015	Epilepsia focal	132	<b>78</b>

Además numerosos autores consideran que la MEG es una valiosa técnica complementaria al EEG y ofrece información adicional a la identificación del foco epiléptico y puede ayudar a la toma de decisiones cuando los resultados de la monitorización del video-EEG no son concluyentes (Paulini et al., 2007; Iwasaki et al., 2005; Lin et al., 2003; Knake et al., 2006).

Es evidente que la MEG es sensible y útil para la localización de zonas epileptógenas en epilepsia neocortical. En cambio, su capacidad para detectar fuentes en el lóbulo temporal mesial está en controversia. Por un lado, varios estudios describen la insensibilidad de la MEG para detectar dicha actividad (De Jongh et al., 2005; Leijten et al., 2003; Lin et al., 2003), y por otro, se demuestra la viabilidad de la MEG para localizar actividad epileptiforme interictal en estructuras temporales mesiales (Kaiboriboon et al., 2010).

#### 1.2.1. Sensibilidad de la MEG en estudios de epilepsia pediátricos

La aplicación clínica de la MEG en pediatría también se focaliza en el campo de la epilepsia, en especial para la evaluación prequirúrgica, en epilepsias resistentes a fármacos y para mapeo cortical (Ito et al., 2015; Fujiwara et al., 2012; Shiraishi, 2011; Tovar-Spinoza et al., 2008; Schwartz et al., 2008; Grondin et al., 2006; Verrotti et al., 2003). Asimismo, la utilización de la MEG es valiosa en el estudio de síndromes epilépticos de la infancia y en el estudio de encefalopatías epilépticas (Paetau et al., 2013). Las publicaciones sobre estas patologías constatan la alta sensibilidad de la MEG en población pediátrica.

Cabe señalar que la MEG muestra gran sensibilidad y ayuda a identificar el foco epileptógeno con gran precisión tanto en epilepsias con lesiones estructurales como en epilepsias sin lesión (Kim et al., 2013).

En primer término, en las epilepsias sin lesión estructural, la MEG tiene gran valor en la evaluación prequirúrgica, ya que proporciona información respecto al foco epileptógeno en aquellos casos en los que no se obtienen resultados claros de localización o lateralización del foco epileptógeno con otras técnicas (Seo et al., 2011). Por ejemplo,

Widjaja et al. (2013) estudian 26 niños con epilepsia sin lesiones estructurales y describen una sensibilidad de la MEG del 85%, así como una especificidad del 99,1%. En igual forma, Seo et al. (2011) analizan 14 niños con epilepsia focal resistente a fármacos sin alteraciones estructurales y obtienen una sensibilidad de la MEG del 79%.

De manera análoga a las epilepsias sin presencia de lesión estructural o con cambios no relevantes en la RM, sólo una pequeña cantidad de los pacientes estudiados en esta tesis presentaron alteraciones estructurales detectadas en la RM cerebral (10,3% del total, 12,2% de los pacientes con trastorno autista y 7,4% de los pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE). Además estas anomalías estructurales fueron heterogéneas y no contributivas al trastorno.

En segundo término, el uso de la MEG para localizar focos epileptógenos en epilepsias con lesiones en la RM se evidencia en diferentes sustratos patológicos de epilepsia como la displasia cortical (Wilenius et al., 2013) y la esclerosis tuberosa (Hunold et al., 2014; Jansen et al., 2006; Wu et al., 2006; Iida et al., 2005). En estos casos la MEG identifica la lesión epileptógena directa o indirectamente y proporciona información útil para planificar la cirugía (Kim et al., 2012). En este sentido, Kim et al. (2012) estudian 13 niños con epilepsia acompañada de lesión en la RM y obtienen una sensibilidad de la MEG del 77%.

Por otra parte, también aumenta el estudio mediante MEG en otros tipos de epilepsia que no requieren cirugía, por ejemplo, la epilepsia rolándica benigna de la infancia (Patarraia et al., 2008) y las ausencias (Rozendaal et al., 2016; Hu et al., 2011). Estos estudios se focalizan en identificar la diferencia funcional y el mecanismo patológico subyacente al trastorno (Kim et al., 2013).

Finalmente, varios estudios MEG examinan paradigmas neurobiológicos con analogías conductuales con el autismo, como el síndrome de Landau-Kleffner. Se cree que la actividad epileptiforme presente en niños con síndrome de Landau-Kleffner produce una supresión funcional de las áreas cerebrales del lenguaje. Los estudios MEG apuntan que, en más del 80% de los pacientes con síndrome de Landau-Kleffner, la actividad epileptiforme bilateral se genera en la corteza perisilviana relacionada con el lenguaje. Probablemente esta actividad epileptiforme perisilviana produce una alteración funcional en las áreas del lenguaje durante un periodo crítico del desarrollo del niño.

Por lo tanto, la existencia de actividad epileptiforme en este periodo provocaría un efecto nocivo para el establecimiento de conexiones neuronales apropiadas para el desarrollo y funcionamiento cerebral adecuado (Paetau et al., 1999; Lewine et al., 1999; Sobel et al., 2000; Paetau, 2009).

De acuerdo con las aportaciones de los estudios citados anteriormente se desprende que la MEG posee una alta capacidad para la detección y localización de actividad epileptiforme en múltiples tipos de epilepsias, incluso en algunas epilepsias en las que el registro EEG no aporta datos concluyentes. Por todo lo dicho, queda probada y justificada la utilidad de la técnica MEG. Asimismo, diversos investigadores abogan por el uso complementario de ambas técnicas en clínica.

Cabe señalar que numerosos trabajos aplican la técnica MEG para el estudio de la actividad epileptiforme en población pediátrica destacando su alta sensibilidad y gran eficacia en la localización de las fuentes de actividad epileptiforme. Los hallazgos de estos trabajos coinciden con los resultados de esta tesis en relación a la utilidad de la MEG para el estudio de la actividad epileptiforme en niños con TEA.

### **1.3. Factores asociados a los TEA que pueden contribuir a la presencia de actividad epileptiforme**

Una vez justificada y demostrada la alta sensibilidad de la MEG para la detección de actividad epileptiforme, la siguiente cuestión que se plantea, es analizar qué posibles factores intrínsecamente relacionados con los TEA pueden influenciar la presencia de actividad epileptiforme. Por ejemplo, ante los siguientes interrogantes: ¿Los niños con TEA regresivo tienen más actividad epileptiforme que los niños con TEA primario? ¿La existencia de crisis subclínicas está asociada a una mayor presencia de actividad epileptiforme en los niños con TEA? Las conclusiones de los trabajos previos en respuesta a estas preguntas son discrepantes.

A pesar de que los estudios MEG al respecto son escasos, estos aspectos se analizan en abundantes trabajos con EEG.

### 1.3.1. TEA primario vs. TEA regresivo

Los niños estudiados en esta tesis fueron diagnosticados de un TEA primario o idiopático, es decir, el trastorno está presente desde su nacimiento y sin antecedentes de regresión en su desarrollo. A diferencia de esta tesis, la muestra estudiada por Lewine et al. (1999) son niños con un TEA regresivo. Es decir, niños con una historia de regresión del desarrollo del lenguaje, la cognición, y las habilidades sociales después de un periodo de desarrollo típico. Al igual que en esta tesis, Muñoz-Yunta et al. (2008) estudian una muestra de pacientes con TEA primario.

La relación entre TEA regresivo, presencia de epilepsia y de actividad epileptiforme es extensamente estudiada mediante el EEG. La presencia de epilepsia y/o actividad epileptiforme se postula como un factor de riesgo para sufrir una regresión del desarrollo. Sin embargo, los datos aportados por las diferentes publicaciones en este sentido son contradictorios. Numerosos estudios no hallan diferencias en los índices de regresión autista entre los niños con o sin epilepsia (Tuchman y Rapin, 1997; Mulligan et al., 2014; Rossi et al., 1995; Bolton et al., 2011; Parmeggiani et al., 2007; Canitano et al., 2005; Baird et al., 2006a y 2008), mientras que otras investigaciones encuentran que la regresión es más común en los niños con epilepsia (Parmeggiani et al., 2010; Hrdlicka et al., 2004; Kobayashi et al., 1998; Giannotti et al., 2008; Viscidi et al. 2013). Si bien la mayoría de estos estudios analizan muestras pequeñas, y los datos no están ajustados para la presencia de déficit cognitivo.

Considerando lo expuesto es difícil esclarecer la causa de la diferencia de porcentaje de niños con alteraciones epileptiformes en el EEG entre el grupo de niños con TEA regresivo (60%) estudiados por Lewine et al. (1999) en comparación con el grupo de niños con TEA primario (2,8%) referido por Muñoz-Yunta et al. (2008) y el 13,2% de los niños con TEA primario hallados en la presente tesis. Una posible causa podría ser la mayor presencia de epilepsia clínica —30% en Lewine et al. (1999)— en los niños con TEA regresivo respecto a los niños con TEA primario —2,8% en Muñoz-Yunta et al (2008) y 16,2% en la presente tesis. No obstante, a tenor de los resultados dispares aportados por los trabajos previos, esta suposición es controvertida.

Por el momento, las alteraciones epileptiformes en el EEG se consideran, por gran parte de investigadores, como un marcador inespecífico de patología cerebral del desarrollo

sin ninguna relación causal con la regresión. Sin embargo es una cuestión que sigue en estudio (Deonna et al., 2010).

Los trabajos sobre epilepsia y actividad epileptiforme en el EEG con muestras únicamente de pacientes con TEA primario o idiopático no son abundantes. En una serie de 127 pacientes con autismo primario, Sansa et al. (2011) encuentran que un 33,9% de los pacientes tiene epilepsia (Sansa et al., 2011). Otros estudios muestran tasas de epilepsia más elevadas en el grupo de pacientes con autismo no idiopático comparado con el grupo de pacientes con autismo idiopático (Miles et al., 2005; Pavone et al., 2004).

El 16,2% de los pacientes con TEA primario estudiados en esta tesis presentó epilepsia clínica (el 19,5% de los pacientes con trastorno autista y el 11,1% de los pacientes con síndrome de Asperger y TGD-NE). Dichos porcentajes se sitúan dentro del rango de prevalencia de epilepsia en los pacientes con TEA descrito en trabajos previos.

En la literatura está ampliamente especificada la alta prevalencia de epilepsia en pacientes con TEA. Los datos apuntan que entre el 2% y el 46% de los pacientes con TEA también presentan epilepsia, dichas cifras se sitúan por encima del riesgo de sufrir epilepsia en la población general (2-3%) (Achkar y Spence, 2015; Mulligan y Trauner 2014). La amplitud de este rango se puede explicar por las diferencias metodológicas, los distintos criterios utilizados para la formación de los grupos (diagnóstico y muestras de pequeño tamaño) y por la heterogeneidad de las poblaciones clínicas.

La significación de la relación entre epilepsia y TEA permanece sin esclarecerse. Las cuestiones entorno a este hecho son varias: hay una relación causal entre epilepsia y TEA (en especial en las encefalopatías epilépticas de inicio temprano) o son dos trastornos resultado de una misma neuropatofisiología subyacente (Achkar y Spence, 2015; Mulligan y Trauner, 2014). Se ha propuesto que los TEA y la epilepsia pueden entenderse como trastornos de la plasticidad sináptica que se obtendrían como resultado del desequilibrio entre excitación e inhibición en el cerebro en desarrollo.

Evidencias sugieren que las crisis epilépticas en edad temprana pueden alterar la función de los sistemas de neurotransmisores (GABA y glutamato) y las propiedades neuronales intrínsecas en el cerebro contribuyendo a producir déficits en el aprendizaje y la cognición (Brooks-Kayal, 2010).



La presencia de epilepsia en los pacientes con TEA estudiados en esta tesis no supuso un factor favorecedor para la obtención de un mayor porcentaje de actividad epileptiforme en la MEG. Aun cuando el análisis de la muestra excluyendo los pacientes con epilepsia, el porcentaje de actividad epileptiforme en la MEG se mantuvo elevado (68,4% en la muestra total; 66,7% en el grupo con trastorno autista; 70,8% en el grupo con síndrome de Asperger y TGD-NE).

### 1.3.2. Crisis subclínicas

Lewine et al. (1999) abogan la posible influencia de la existencia de crisis subclínicas como factor contribuyente a la obtención de una elevada tasa de actividad epileptiforme en la MEG. En su trabajo describen que 35 de los 50 niños con TEA regresivo estudiados son referidos con la sospecha de presentar actividad epileptiforme. Asimismo, 15 niños de los 50 tienen crisis clínicas. Además todos presentan episodios conductuales inusuales o conductas paroxísticas, consideradas sugestivas de tener actividad epileptiforme subyacente. Las mismas conductas inusuales (parpadeo, taparse los oídos con las manos, gritos repentinos, girar sobre sí mismo, mirada fija, etc.) están descritas por Muñoz-Yunta et al. (2008) en sus pacientes, denominadas crisis subclínicas (Muñoz-Yunta et al., 2003). Según estos autores las crisis subclínicas deben ser examinadas y valoradas como crisis clínicas auténticas aunque sean sutiles.

Los niños estudiados en esta tesis también mostraron conductas inusuales similares a las descritas por Lewine et al. (1999) y Muñoz-Yunta et al. (2003, 2008). Entre éstas se describieron mirada fija, mirada perdida, parpadeo, taparse los ojos y los oídos con las manos.

En el campo de la epilepsia, las crisis subclínicas se definen como crisis electrográficas o alteraciones de la actividad EEG, aparentemente patrones electrográficos ictales, sin manifestaciones cognitivas, conductuales o motoras, ni evidente alteración de la conciencia. Asimismo, parecen estar relacionadas con las crisis clínicas y en general indican la localización de la zona epileptógena. En este sentido tienen alta probabilidad de provenir de la misma fuente neuronal que las crisis clínicas, incluso a menudo comparten la misma fuente anatómica.

Probablemente las crisis subclínicas no producen efectos conductuales porque tienen una extensión espacial limitada, y no se activan un número suficiente de neuronas para causar síntomas o signos observables.

Un aspecto ampliamente cuestionado es si alguna crisis es verdaderamente subclínica. Dichas crisis pueden producir cambios cognitivos o conductuales sutiles. Diversos autores apuntan que las crisis subclínicas podrían causar alteraciones cognitivas transitorias aunque sin síntomas obvios. Además, las alteraciones focales interictales producen alteraciones conductuales imperceptibles.

### 1.3.3. Sueño

Otro elemento diferente entre esta tesis y el trabajo de Lewine et al. (1999) es que dichos autores realizan el registro MEG durante la fase 3 del sueño. Éste es un agente favorable para la obtención de una elevada tasa de actividad epileptiforme en la MEG. De modo que el estudio MEG se efectúa en privación de sueño a fin de incrementar la sensibilidad de la MEG/EEG para la detección de actividad epileptiforme. La privación de sueño produce un incremento rebote en la fase 3 del sueño o sueño de onda lenta, caracterizada por un EEG de gran amplitud y frecuencia lenta. Es la fase del sueño más altamente sincronizada y sus oscilaciones talamocorticales pueden estar estrechamente asociadas con la epileptogénesis (Accardo et al., 2015).

Es importante señalar que los estudios de EEG de 24 horas y los EEG de sueño muestran la presencia de actividad epileptiforme durante el sueño en los niños con TEA con una frecuencia entre el 43 y el 68%, incluso en ausencia de crisis clínicas. Los patrones de alteraciones epileptiformes en los niños con TEA difieren respecto a aquellos esperados en los niños con desarrollo típico. Los niños con TEA presentan puntas y complejos activados por el sueño en regiones temporal, parietal posterior y central.

Yasuhara (2010) estudia la actividad epileptiforme obtenida en el registro EEG de sueño realizado a 1014 pacientes (3-20 años de edad) con TEA. Del total de pacientes estudiados obtienen actividad epileptiforme el 85,8%. Se observa una relación inversa entre el cociente intelectual de los pacientes y la tasa de actividad epileptiforme en el

EEG. Es decir, existe una alta incidencia de actividad epileptiforme en aquellos pacientes que presentan un cociente intelectual más bajo. Así, los pacientes con síndrome de Asperger muestran la tasa más baja de actividad epileptiforme.

La presencia de actividad epileptiforme en sueño es un indicador de desarrollo y funcionamiento neuronal alterado (Chez et al., 2004). En efecto, la actividad epileptiforme interictal durante el sueño de onda lenta interfiere con la consolidación de la memoria, así como durante el sueño REM puede causar déficits cognitivos, específicamente en el aprendizaje y la memoria. (Holmes y Lenck-Santini, 2006).

Adicionalmente, trabajos con MEG obtienen mayor detección de actividad epileptiforme durante el sueño respecto al EEG (Ramantani et al., 2006).

En este sentido los estudios previos de Lewine et al. (1999) y de Muñoz-Yunta et al. (2008) documentan una mayor sensibilidad de la MEG para la detección de actividad epileptiforme respecto al registro EEG simultáneo, al EEG rutinario de una hora de duración y al registro EEG de 24 horas de duración.

Es oportuno señalar que el sueño no es un factor exclusivo para la obtención de actividad epileptiforme en los pacientes con TEA, sino que también se contempla en epilepsias y síndromes epilépticos.

A tenor de las controvertidas y dispares aportaciones de los estudios previos respecto a los factores que pueden influir en la presencia de actividad epileptiforme, es difícil determinar las causas de la elevada detección de actividad epileptiforme MEG en los niños con TEA obtenida en la presente tesis.

## **2. Diferencias en la cantidad de dipolos por minuto en las áreas perisilvianas y no perisilvianas**

La segunda hipótesis planteada en esta tesis fue evaluar si la actividad epileptiforme detectada por la MEG de los niños con TEA primario se concentraba preferentemente en áreas perisilvianas, respecto a las áreas no perisilvianas, tal como describen estudios previos en niños con autismo regresivo y niños con síndrome de Landau-Kleffner (Lewine et al., 1999), así como en niños con autismo primario (Muñoz-Yunta et al.,

2008). Adicionalmente comprobar si, dentro de las categorías diagnósticas de los TEA, los niños con trastorno autista mostraban más cantidad de dipolos por minuto (d/m) en las áreas perisilvianas que los niños con síndrome de Asperger y TGD-NE, debido a que éstas incluyen las regiones cerebrales responsables de la función lingüística.

Para ello se computó la cantidad de d/m MEG obtenidos en todo el cerebro, en las áreas cerebrales perisilvianas y en las áreas no perisilvianas de los niños con TEA primario estudiados, asimismo se comparó el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

En cuanto a los resultados, en primer término cabe señalar que la cuantía total de d/m en áreas perisilvianas fue mayor que en las no perisilvianas, especialmente en el grupo de pacientes con autismo, tal como se esperaba (tercera hipótesis). Estos resultados pueden considerarse una replicación de los de Lewine et al (1999) y Muñoz-Yunta et al. (2008), pues estos autores hallaron también mayor actividad epileptiforme MEG en áreas perisilvianas que en áreas no perisilvianas en sus respectivas muestras de pacientes del espectro autista. Los autores relacionan la presencia de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas con los déficits del lenguaje en los pacientes con TEA, así como la actividad presente en otras áreas estaría vinculada a otras peculiaridades clínicas de los TEA.

En segundo término, la cantidad total de d/m en el cerebro no permitió diferenciar entre las entidades diagnósticas de trastorno autista respecto al síndrome de Asperger y el TGD-NE. Se halló, no obstante, que la cantidad de d/m localizados en las áreas no perisilvianas fue significativamente menor en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Además la cantidad de d/m detectados en las áreas no perisilvianas no se vio influenciada ni por la presencia de epilepsia en varios de los pacientes estudiados, ni por la edad de los mismos. No obstante, el diagnóstico sí fue determinante para la significación. Este hallazgo apoyó de manera indirecta la hipótesis planteada, ya que los niños con trastorno autista mostraron significativamente menor cantidad de d/m en áreas no perisilvianas (cuando lo que esperábamos era hallar más cantidad de d/m en las áreas perisilvianas). La elevada cantidad de actividad epileptiforme en las áreas no perisilvianas por parte de los niños con síndrome de Asperger y los niños con TGD-NE, sugeriría una considerable alteración en la funcionalidad de estas áreas, y en

consecuencia una mayor afectación de las funciones cerebrales sustentadas por dichas áreas, así como de las múltiples redes neurales en que participan las diferentes áreas no perisilvianas.

En tercer término, la cantidad absoluta de d/m captados en las áreas perisilvianas no permitió diferenciar entre el grupo de niños con trastorno autista y el grupo de niños con síndrome de Asperger más TGD-NE. Este hallazgo difirió del resultado esperado. Ya que el resultado supuesto fue que el grupo de niños con trastorno autista presentara mayor cantidad de d/m en las áreas perisilvianas en base a que en estas áreas se encuentran las regiones cerebrales responsables de la función lingüística, competencia afectada en los pacientes con trastorno autista y no significativamente afectada en los pacientes con síndrome de Asperger. Debido al interés, en la presente tesis, del papel funcional de las áreas perisilvianas en los pacientes con TEA, se profundizó su investigación mediante el análisis de la medición de la actividad epileptiforme perisilviana relativa (porcentaje de los d/m obtenidos en las áreas perisilvianas respecto del total de d/m cerebrales registrados). Este porcentaje sí resultó distintivo entre ambos grupos diagnósticos.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, se prosiguió el estudio analizando únicamente los pacientes de la muestra que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área cerebral. De igual manera, la cantidad de d/m en las áreas no perisilvianas se mantuvo significativamente menor en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE como sucedió con la muestra completa. Por el contrario, el porcentaje de d/m en áreas perisilvianas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. En otras palabras, el grupo de pacientes con trastorno autista presentó una actividad epileptiforme perisilviana relativa significativamente mayor que los pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. De este hecho se desprende la trascendencia de la cantidad total de d/m cerebrales obtenidos, lo que supone la implicación de un conglomerado de áreas cerebrales interdependientes funcionalmente. Este hallazgo corroboró la hipótesis planteada.

De igual forma que con la muestra total, la cantidad de d/m detectados en las áreas no perisilvianas y el porcentaje de d/m en áreas perisilvianas no se vieron influenciados ni por la presencia de epilepsia en algunos de los pacientes, ni por la edad de los mismos. Mientras que el diagnóstico continuó siendo determinante.

Tal y como fue señalado ni la suma de los d/m obtenidos en todo el cerebro ni la cantidad absoluta de d/m en las áreas perisilvianas fueron significativamente diferentes entre ambos grupos estudiados. De esto se desprende que los pacientes de ambos grupos pudieron presentar un número total de d/m similares, sin que este hecho permitiese distinguirlos por su categoría diagnóstica. No obstante, el diagnóstico sí fue significativo y determinante en la cantidad de d/m detectados en las áreas no perisilvianas y el porcentaje de d/m en áreas perisilvianas. Es decir, el hecho de presentar mayor actividad epileptiforme en las áreas no perisilvianas y mayor proporción de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas respecto al total del cerebro podría estar relacionado específicamente con el diagnóstico. No influyó ni la presencia de epilepsia ni la edad de los pacientes.

En suma, los hallazgos de esta tesis apoyarían indirectamente la segunda hipótesis planteada inicialmente sobre la implicación de las áreas perisilvianas y no perisilvianas en las características patofisiológicas de los pacientes con TEA. Las características clínicas propias del síndrome de Asperger y del TGD-NE estarían preferentemente relacionadas con la disfuncionalidad electrofisiológica de las áreas no perisilvianas. Por su parte, las particularidades clínicas del trastorno autista lo estarían con la perturbación de las áreas perisilvianas en relación con la alteración neurofisiológica total del cerebro. En este proceso patofisiológico podrían estar comprometidas tanto las propias áreas cerebrales *per se* como la red de conexiones neurales que se establecerían entre dichas áreas.

Por otra parte, en esta tesis, como sucede a menudo en otros estudios en los que la muestra incluye ambos géneros, la cantidad de pacientes varones excede elocuentemente al número de niñas (4,7 niños por cada niña en la muestra total; 4,1 niños por cada niña en el grupo con trastorno autista; 5,8 niños por cada niña en el grupo con síndrome de Asperger y TGD-NE). Este sesgo está relacionado principalmente con la elevada prevalencia de varones con TEA respecto a las niñas con TEA. En consecuencia la inclusión de niñas en los estudios también es menor (Ecker,

2017). Considerando lo expuesto, la cantidad de d/m detectados en las áreas no perisilvianas y el porcentaje de d/m en áreas perisilvianas mantuvo la significación al analizar únicamente los varones de la muestra. Del mismo modo otros trabajos no hallan diferencias respecto a la predominancia de actividad epileptiforme en función del género de los pacientes con TEA (Hara, 2007; Parmeggiani et al., 2010). Tampoco se hallaron, en el presente estudio, correlaciones significativas entre la edad de los pacientes y la cantidad de d/m obtenidos en las distintas áreas cerebrales estudiadas.

Además de lo expuesto, el conjunto de todos los pacientes con TEA y con presencia de epilepsia clínica mostró significativamente más d/m en áreas perisilvianas que los pacientes con TEA sin epilepsia. Esta circunstancia apoyaría la susceptibilidad de estas áreas en la etiología de los TEA.

En suma, queda patente que ni la presencia de epilepsia, ni la edad, ni el género de los pacientes condicionaron ni interfirieron en el número de d/m obtenidos en las distintas áreas. La actividad epileptiforme registrada no dependió ni de la presencia de epilepsia ni de la edad, ni del género de los pacientes. El único factor determinante de su significación fue el diagnóstico.

## **2.1. Distinto perfil regional de actividad epileptiforme en las distintas categorías diagnósticas incluidas en los TEA**

Un propósito de esta tesis fue comprobar si existían diferencias entre los dos grupos de pacientes en cuanto a la cantidad de actividad epileptiforme hallada en cada una de las diferentes áreas perisilvianas, dado que se asume que estas áreas son las están más relacionadas con la clínica específica de los TEA.

En vista de las diferencias fenotípicas entre las categorías diagnósticas englobadas dentro de los TEA, sería esperable que los rasgos conductuales diferenciables entre ambos grupos analizados en esta tesis (trastorno autista frente a síndrome de Asperger y TGD-NE) se relacionaran con la cantidad de actividad epileptiforme observada en determinadas áreas cerebrales (lo que representaría la disfuncionalidad de estas áreas para llevar a cabo su función de manera adecuada). Particularmente en las áreas cerebrales relacionadas con las funciones nucleares alteradas en los pacientes con TEA,

como la comunicación y el lenguaje, la cognición social así como la presencia de conductas repetitivas y estereotipadas. Pero también en áreas cerebrales asociadas a otras funciones igualmente afectadas como las funciones ejecutivas y las habilidades motoras.

La disfuncionalidad a nivel electrofisiológico de estas áreas cerebrales se manifiesta por la presencia de actividad epileptiforme, es decir, por la aparición de descargas epilepticas (puntas o complejos punta-onda) que sobresalen de la actividad cerebral basal y que se deben a un problema en la excitabilidad de las neuronas. De esta manera, la existencia de actividad epileptiforme en determinadas áreas cerebrales podría relacionarse con los déficits funcionales de estas áreas y así contribuir al cuadro clínico de los TEA.

Dentro de esta óptica, dos elementos determinan las neuronas epilepticas. Por una parte, la hiperexcitabilidad, descrita como la predisposición de una neurona a originar descargas repetitivas en respuesta a una estimulación que normalmente sólo produce un potencial de acción, y por la otra, la hipersincronía, descrita como la cualidad de un grupo de neuronas para propagar trenes de potenciales de forma simultánea. Estas alteraciones electrofisiológicas pueden corresponderse a múltiples irregularidades bioquímicas que cambian las cualidades esenciales de las membranas neuronales, tales como la existencia de anomalías en los canales iónicos de sodio, calcio o potasio dependientes de voltaje, la escasez de las enzimas de membrana encargadas del transporte iónico (adenosintrifosfatasas), un déficit de la neurotransmisión inhibitoria mediada por el principal neurotransmisor inhibitorio, el GABA, o un incremento de la neurotransmisión excitadora mediada por neurotransmisores excitadores (glutamato o aspartato (Thomas y Arzimanoglou, 2005).

En este orden de ideas, desde el punto de vista neuroquímico, se describen desequilibrios en los niveles de excitación e inhibición en los pacientes con TEA que se proponen para explicar los diversos fenotipos conductuales y neurofisiológicos en los pacientes con TEA (Rubenstein y Merzenich, 2003). Varios trabajos encuentran niveles de GABA bajos en determinadas regiones cerebrales de los pacientes con TEA (lóbulo frontal, circunvolución cingulada, corteza parietal, cerebelo). Entre las causas se encuentran la reducción de los niveles de proteína de varias subunidades de los receptores de GABA en la corteza cerebral, la baja densidad de los receptores de GABA



y la disminución de los niveles de enzimas sintetizadoras del GABA como el ácido glutámico descarboxilasa tipo 65 y 67 (isoformas GAD65 y GAD67) (Fatemi y Blatt, 2011; Oblak et al., 2009; Fatemi et al., 2009; Harada et al., 2010).

Estos datos son consistentes con la teoría sobre una neurotransmisión inhibitoria alterada, así como, un desequilibrio entre inhibición y excitación en los pacientes con TEA (Rojas et al., 2014).

De acuerdo con los resultados descritos anteriormente en la presente tesis respecto a la diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes en la cantidad de d/m en áreas no perisilvianas y en el porcentaje de d/m en áreas perisilvianas, en cierto modo el valor de estas dos variables estudiadas podría diferenciar los dos grupos. Así, ambos grupos de pacientes presentarían un patrón de actividad epileptiforme distinto en función de la cantidad de actividad epileptiforme en las áreas no perisilvianas y en función de la cantidad relativa de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas.

En definitiva, los dos grupos diagnósticos estudiados comparten unas características clínicas comunes que se relacionarían con el hecho que ambos grupos no pueden diferenciarse por la cantidad total de actividad epileptiforme cerebral (d/m totales en cerebro) ni por la cantidad de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas (d/m en áreas perisilvianas). No obstante, los dos grupos diagnósticos también se diferencian en determinadas características clínicas que se relacionarían con el hecho de que ambos grupos pueden diferenciarse por la cantidad de actividad epileptiforme en las áreas no perisilvianas y en función de la cantidad relativa de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas. De hecho, los análisis discriminantes realizados nos indican que precisamente estas dos últimas medidas (d/m en áreas no perisilvianas, “% de d/m en áreas perisilvianas”) son las únicas que clasifican correctamente los pacientes en sus correspondientes grupos (ver “Resultados”, punto 7).

## **2.2. Presencia de actividad epileptiforme en las áreas cerebrales implicadas en el fenotipo clínico de los TEA**

Las áreas cerebrales analizadas electrofisiológicamente en esta tesis son estudiadas en los pacientes con TEA desde el punto de vista estructural y funcional, así como de su

conectividad neural. La disfuncionalidad de estas regiones cerebrales estaría relacionada con los déficits conductuales, comunicativos y de interacción social descritos en los pacientes con TEA.

Así, hay numerosas evidencias, aportadas por estudios neuroanatómicos y de neuroimagen, de que existen diferencias significativas en la anatomía cerebral entre las personas con TEA y las personas neurotípicas. En cuanto al punto de vista neuroanatómico, los componentes de los sistemas neurales implicados en los TEA incluyen regiones frontotemporales y frontoparietales (la corteza orbitofrontal, la circunvolución frontal inferior, la corteza parietal posterior, el surco temporal superior y la circunvolución fusiforme); regiones del sistema límbico (el complejo amígdala-hipocampo, el tálamo y las regiones cinguladas); el circuito frontoestriado (partes de los ganglios basales, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral), y finalmente el cerebelo (Ecker, 2017).

Muchas de las estructuras neurales descritas como atípicas, ya sea estructural o funcionalmente, en los pacientes con TEA coinciden con conjuntos de regiones cerebrales que son partes integrantes del cerebro social y emocional (regiones cerebrales implicadas en muchos aspectos de la cognición social y el procesamiento emocional) así como, de las áreas del lenguaje y la comunicación (Amaral et al., 2008).

En primer lugar, las regiones implicadas en múltiples aspectos de la cognición social incluyen: la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada anterior, la circunvolución frontal inferior, la circunvolución temporal superior, la amígdala y la ínsula. En consecuencia, alteraciones anatómicas o funcionales presentes en estas regiones se relacionan con déficits en la teoría de la mente, el procesamiento de caras, la percepción del movimiento biológico, la cognición autoreferencial y la empatía.

En segundo lugar, la función lingüística se distribuye a través de varias regiones corticales y subcorticales. La principal para la función de lenguaje expresivo es el área de Broca en la circunvolución frontal inferior y parte de la corteza motora suplementaria. El área de Wernicke es esencial para la función del lenguaje receptivo, y el surco temporal superior juega un papel en el procesamiento del lenguaje y en la atención social.

En general las alteraciones en el desarrollo del lenguaje en los pacientes con TEA se vinculan con perturbaciones del volumen de SG y SB en múltiples regiones como la ínsula, regiones temporales superiores y medias y regiones frontoparietales (Lai et al., 2015).

En tercer y último lugar, en cuanto a las conductas repetitivas y estereotipadas están implicadas regiones tales como la corteza orbitofrontal y el núcleo caudado.

Como puede apreciarse existe una fuerte correspondencia entre la sustentación neuroanatómica de los TEA y los déficits funcionales que son característicos para su fenotipo clínico. Sin embargo, cabe señalar que las diferencias neuroanatómicas halladas no son ni exclusivas ni causales de los TEA. En definitiva, el complejo fenotipo de los TEA se considera que refleja la alteración a nivel de sistemas cerebrales, es decir suprarregional, más que en regiones aisladas (Ecker, 2017; McAlonan et al., 2008).

Parte de las regiones cerebrales mencionadas anteriormente e investigadas anatómicamente por numerosos autores, se estudiaron en esta tesis desde el punto de vista neurofisiológico, clasificándolas en áreas perisilvianas y no perisilvianas en función de su ubicación adyacente o alejada a la cisura de Silvio, respectivamente. De manera que se comprobó que determinadas áreas cerebrales implicadas en el fenotipo TEA con alteraciones anatómicas descritas también mostraron presencia de actividad epileptiforme.

### **2.3. Estudios comparativos entre trastorno autista y síndrome de Asperger**

Un eslabón más en esta tesis fue analizar si existían diferencias electrofisiológicas significativas en las áreas perisilvianas y no perisilvianas entre las categorías diagnósticas dentro de los TEA.

Desde que el síndrome de Asperger se incluye como una categoría diagnóstica cualitativamente distinta al trastorno autista en el DSM-IV (APA, 1994) se llevan a cabo muchas investigaciones para determinar las diferencias entre el síndrome de Asperger y el trastorno autista. Para abordar esta cuestión se usan dos aproximaciones. La primera es el origen empírico de los subtipos de los trastornos generalizados del

desarrollo a través del análisis de grupo, y la segunda es la comparación de individuos asignados a las distintas categorías diagnósticas. Los resultados de las distintas investigaciones son controvertidos (Macintosh y Dissanayake, 2004).

Al respecto, Sanders (2009) señala que (en base a la investigación empírica) el síndrome de Asperger y el trastorno autista pueden ser manifestaciones cuantitativamente diferentes de un mismo trastorno, aunque no trastornos cualitativamente distintos. Las diferencias entre síndrome de Asperger y trastorno autista (lenguaje, cognición y habilidad social) pueden ser función de la variabilidad individual en estas áreas, pero no la manifestación de trastornos cualitativamente diferentes.

En todo este debate, se añade la controversia entre las entidades: autismo de alto grado de funcionamiento (AAF) y síndrome de Asperger. La mayoría de investigaciones con pacientes con trastorno autista incluyen personas con AAF. El término autismo de alto grado de funcionamiento no aparece ni en el DSM ni en la ICD como categoría diagnóstica per se. Esta denominación se utiliza para describir la presentación clínica del autismo sin presencia de retraso cognitivo, o en otras palabras, con un CI superior a 70. En este sentido, para determinados autores, la distinción entre síndrome de Asperger y AAF es imprecisa.

Las semejanzas entre AAF y síndrome de Asperger están bien documentadas. Sin embargo existe relativamente pocos estudios que analicen las diferencias entre ambas entidades, y a menudo los resultados son contradictorios (Lai et al., 2015).

Por ejemplo, Macintosh y Dissanayake (2004) realizan un trabajo de revisión de estudios que incorporan pacientes con AAF y pacientes con síndrome de Asperger con la finalidad de analizar las similitudes y diferencias entre ambos. Los autores concluyen que no encuentran evidencias suficientes para establecer la validez del síndrome de Asperger como un síndrome distinto del AAF. Este hecho es consistente en que ambas entidades pertenezcan al espectro autista.

A nivel neuroanatómico, no existe un consenso sobre las características de neuroimagen para distinguir trastorno autista y síndrome de Asperger. Pocos estudios a este nivel separan y comparan directamente pacientes con trastorno autista y pacientes con síndrome de Asperger (Lotspeich et al., 2004; Kwon et al., 2004; McAlonan et al., 2008, 2009; Toal et al., 2010). Estos trabajos investigan los correlatos neuroanatómicos

del desarrollo del lenguaje, en su mayoría en niños y adolescentes. Todos ellos demuestran diferencias de grupo, pero los patrones son heterogéneos e inconsistentes (Tabla 25). Una causa potencial de la gran heterogeneidad en los pacientes con TEA es el desarrollo del lenguaje y las habilidades lingüísticas (Lai et al., 2015).

**Tabla 25.** Estudios neuroanatómicos que comparan directamente pacientes con trastorno autista y pacientes con síndrome de Asperger.

<b>Autores, año</b>	<b>Número de pacientes Diagnóstico</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Hallazgos de la comparación TA vs. SA</b>
Lotspeich et al. 2004	13 pacientes con ABF (CI < 70) 18 pacientes con AAF (CI ≥ 70) 21 pacientes con SA 21 sujetos control	7,8 – 17,9	No existen diferencias significativas en las medidas volumétricas cerebrales (total, SG, SB) entre los pacientes con AAF y SA. Volumen medio de SG cerebral en los pacientes con SA es intermedio entre las medias de los pacientes con AAF y del grupo control.
Kwon et al. 2004	9 pacientes con AAF 11 pacientes con SA 13 sujetos control	10 – 18	Disminución del volumen de SG en la circunvolución cingulada en los pacientes con SA en comparación con los pacientes con AAF y con el grupo control.
McAlonan et al. 2008	17 pacientes con AAF 16 pacientes con SA 55 sujetos control	7,9 – 14,5	No existe diferencia significativa en el volumen total de SG entre los pacientes con AAF con respecto a los pacientes con SA. Disminución del volumen de SG en tálamo, globo pálido, circunvolución cingulada posterior y precúneo en los pacientes con AAF con respecto a los pacientes con SA.
McAlonan et al. 2009	18 pacientes con AAF 18 pacientes con SA 55 sujetos control	6 – 16	Incremento del volumen de SB en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo izquierdos en los pacientes con AAF con respecto a los pacientes con SA.
Toal et al. 2010	26 pacientes con TA 39 pacientes con SA 33 sujetos control	16 – 59	Incremento del volumen de SG en la región temporal superior derecha, circunvolución supramarginal y región parietal inferior en los pacientes con TA en comparación con los pacientes con SA. Disminución del volumen de SB en el lóbulo frontal medial en los pacientes con TA en comparación con los pacientes con SA.

TA (trastorno autista), SA (síndrome de Asperger), ABF (autismo de bajo funcionamiento), AAF (autismo de alto funcionamiento), CI (cociente de inteligencia), SG (sustancia gris), SB (sustancia blanca)

Para Lotspeich et al. (2004), sus hallazgos podrían indicar un continuum en el cual el volumen de SG aumenta con la severidad de las distintas categorías diagnósticas dentro de los TEA. Además sugieren la existencia de distintas trayectorias de neurodesarrollo

entre los jóvenes con AAF y aquellos con síndrome de Asperger en base a la historia del desarrollo del lenguaje.

Por otra parte, con relación a la densidad de SG en la circunvolución cingulada, Kwon et al. (2004) describen diferencias entre varones adolescentes con AAF y aquellos con síndrome de Asperger. Al mismo tiempo, los autores encuentran que los varones con síndrome de Asperger y el grupo combinado de varones con AAF más los varones con síndrome de Asperger tienen un patrón de disminución de la densidad de SG en las regiones ventromediales de la corteza temporal al compararlos con el grupo control. A tenor de los estos hallazgos, los investigadores sugieren la implicación de estas áreas temporales en la patofisiología de los TEA, específicamente en la integración de los estímulos visuales y la información afectiva.

McAlonan et al. (2008) diferencian niños con AAF y niños con síndrome de Asperger en base a las diferencias de volumen de SG mediante RM. Al unir estos dos grupos TEA y compararlos con el grupo control encuentran menor volumen de SG en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la corteza temporal superior izquierda y las cortezas parietales posteriores bilaterales. Los pacientes con TEA muestran volúmenes de SG más pequeños en las regiones temporoparietales en torno a la corteza temporal superior. En otros trabajos previos también se describen alteraciones en estas regiones (Boddaert et al., 2004; McAlonan et al., 2005; Zilbovicius et al., 2006).

Por consiguiente, estos investigadores sugieren que los niños con AAF y los niños con síndrome de Asperger no comparten un mismo sustrato neurobiológico, existen diferencias neurobiológicas entre ambas categorías. En este sentido, la evolución de la adquisición del lenguaje actuaría como un posible marcador que permitiría diferenciar fenotipos cerebrales heterogéneos dentro del espectro autista.

El mismo grupo investigador localizan distintos patrones del volumen de sustancia blanca (SB) entre los niños con AAF y los niños con síndrome de Asperger. A juicio de estos autores, existen distintos patrones de alteraciones del volumen de SB en los niños con AAF y en los niños con síndrome de Asperger en base a su historia de adquisición del lenguaje. Sin embargo, dichos autores apuntan que únicamente la evolución de la adquisición del lenguaje no puede explicar totalmente los hallazgos. Por tanto sugieren que es mucho más probable que los sistemas de SB implicados en el AAF y en el

síndrome de Asperger están asociados con una serie de características, incluyendo las funciones ejecutivas, las habilidades motoras y el lenguaje que en potencia separan el AAF del síndrome de Asperger (McAlonan et al., 2009).

Toal et al. (2010) encuentran diferencias significativas entre los pacientes adultos con trastorno autista y los pacientes adultos con síndrome de Asperger en la anatomía de las áreas del lenguaje (circunvolución temporal superior y circunvolución supramarginal). Estos hallazgos coinciden con otros estudios en niños y adolescentes con trastorno autista, los cuales reseñan un incremento del volumen de la circunvolución temporal superior y correlacionan estas alteraciones con la función lingüística (Bigler et al., 2007). En vista de los resultados, los autores demuestran una variabilidad anatómica de las áreas esenciales para el desarrollo del lenguaje. Es más, convergen en que cambios en estas áreas (incremento del volumen de SG) son diferentes a los de otras regiones cerebrales (reducción del volumen de SG) implicadas en funciones de índole social no específicamente lingüísticas. Estas diferencias podrían interpretarse como una acción compensatoria del propio cerebro.

Por otra parte, estudios de metanálisis aportan información, aunque indirecta, sobre las diferencias del volumen de SG entre los pacientes con trastorno autista y aquellos con síndrome de Asperger. Nuevamente las conclusiones de éstos son dispares.

Por una parte, Yu et al. (2011) encuentran diferencias en el volumen de SG entre los pacientes con trastorno autista (con retraso en la adquisición del lenguaje) y aquellos con síndrome de Asperger (sin retraso en la adquisición del lenguaje) al comparar cada categoría con un grupo control. Las diferencias de volumen de SG en los pacientes con síndrome de Asperger son más escasas que las descritas en los estudios de pacientes con trastorno autista. La localización y direccionalidad de estas diferencias en cada categoría diagnóstica son características y distintivas. Sin embargo, ambas entidades comparten un incremento del volumen de SG en el lóbulo temporal ventral del hemisferio izquierdo.

Por el contrario, en otro metanálisis realizado por Via et al. (2011) no encuentran diferencias significativas en el volumen de SG entre los pacientes con trastorno autista y aquellos con síndrome de Asperger. Los autores concluyen que ambas categorías comparten sustratos neurales similares.

Con la entrada en vigor del DSM-5 (APA, 2013) quedan unificadas las distintas categorías diagnósticas del DSM-IV-TR (APA, 2000) en un único diagnóstico denominado TEA (este término ya se utiliza con anterioridad al DSM-5 pero no consta como diagnóstico per se en el DSM-IV-TR). La finalidad de este cambio es eliminar la confusión diagnóstica que rodea a los subtipos, especialmente entre síndrome de Asperger y AAF. Sin embargo, la eliminación de los subtipos diagnósticos no solventa el problema de la elevada heterogeneidad.

En el contexto de este nuevo escenario diagnóstico, Lai et al. (2015) investigan si un retraso en la adquisición del lenguaje y las capacidades lingüísticas en la edad adulta están relacionados con las variaciones neuroanatómicas. Para ello estudian 80 varones adultos de alto funcionamiento con TEA agrupándolos en función de la existencia o no de una historia de retraso del lenguaje.

Los pacientes adultos con un retraso en la adquisición del lenguaje tienen un incremento sutil en el volumen total de SG en comparación con aquellos que no presentan un retraso en la adquisición del lenguaje. Un patrón análogo al observado en los niños.

Más específicamente, un retraso en la adquisición del lenguaje se asocia por un lado, con un menor volumen regional de SG en la ínsula, ganglios basales, regiones temporales medias y superiores, y por otro lado, con un mayor volumen regional de SG en el puente y la medula oblongata. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con TEA, diferenciados simplemente por la presencia o ausencia de retraso precoz del lenguaje, son diferentes de acuerdo con la función lingüística en la edad adulta y aspectos específicos de neuroanatomía.

Una mejor función lingüística en la edad adulta está asociada con un incremento relativo del volumen de SG en las regiones temporales, frontoparietales dorsolaterales y cerebelo. Y también con un incremento relativo del volumen de SB en regiones frontal e insular.

En líneas generales, estos resultados sugieren que el lenguaje en la edad adulta y el desarrollo temprano del lenguaje contribuyen a la heterogeneidad dentro del espectro autista, tanto a nivel neural como cognitivo.



Los autores teorizan que un mayor volumen de SG podría reflejar una excesiva neurogénesis o una apoptosis reducida en el desarrollo temprano, resultando un incremento de la conectividad neural local y una disminución de relación señal/ruido subyacente a las dificultades en el desarrollo del lenguaje.

A nivel neurofisiológico Duffy et al. (2013) utilizan la coherencia EEG (medida de la conectividad cerebral) para analizar las posibles diferencias neurofisiológicas entre niños con TEA y niños con síndrome de Asperger. Según estos investigadores, los niños con síndrome de Asperger se encuentran más próximos a los niños con TEA que al grupo de niños neurotípicos. Sin embargo cuando comparan directamente los niños con TEA respecto a los niños con síndrome de Asperger, éstos últimos se diferencian neurofisiológicamente de los primeros. En este sentido sugieren que los niños con síndrome de Asperger, aunque están asociados al espectro autista, manifiestan diferencias neurofisiológicas características en la conectividad EEG como para distinguirlos de los pacientes con TEA. Ante estos resultados, el síndrome de Asperger podría definirse como una entidad diferente ubicada en la parte final de la alta funcionalidad de la curva de distribución de los TEA.

En conclusión, al igual que en esta tesis, determinados estudios previos hallan en múltiples casos diferencias anatómicas en regiones cerebrales concretas (sobretudo relacionadas con la función lingüística) entre pacientes con trastorno autista y pacientes con síndrome de Asperger.

### **3. Localización de actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas**

Para profundizar en el estudio de las áreas cerebrales perisilvianas en los niños con TEA primario se evaluó, por un lado, la presencia de actividad epileptiforme MEG y por otro lado, la cantidad de d/m MEG obtenidos en dichas áreas que incluyeron las siguientes regiones cerebrales: la región perisilviana frontal (abarcó la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral adyacentes a la cisura de Silvio), la circunvolución temporal superior, la ínsula y la circunvolución supramarginal. De nuevo, se compararon el grupo de pacientes con trastorno autista frente al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

En el análisis de toda la muestra, la presencia de actividad epileptiforme MEG y la cantidad de d/m localizados en la región perisilviana frontal fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

Otra vez analizando solamente los pacientes de la muestra que presentaron actividad epileptiforme MEG en cualquier área cerebral, la presencia de actividad epileptiforme y la cantidad de d/m en la región perisilviana frontal se mantuvo significativamente mayor en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

Además, tanto la presencia de actividad epileptiforme como la cantidad de d/m detectados en la región perisilviana frontal no se vieron influenciadas ni por la presencia de epilepsia en varios de los pacientes estudiados ni por la edad de los mismos. No obstante, el diagnóstico sí fue determinante para la significación.

Por el contrario, no se obtuvieron diferencias significativas ni en la presencia de actividad epileptiforme ni en la cantidad de d/m detectados en la circunvolución temporal superior, la ínsula y la circunvolución supramarginal al comparar ambos grupos.

En efecto, los niños con trastorno autista presentaron significativamente más actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal que aquellos con síndrome de Asperger y TGD-NE. La elevada prevalencia de actividad epileptiforme en esta región apoya electrofisiológicamente el hecho que existe una funcionalidad alterada en dicha región cerebral (Kawasaki et al., 2010).

Este hallazgo pone de manifiesto que la funcionalidad de la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral adyacentes a la cisura de Silvio son cruciales para el trastorno autista. Ciertamente, la región perisilviana frontal está implicada en diversas funciones que están alteradas en el trastorno autista, tales como la función lingüística y la cognición social entre otras.

En este sentido, el área de Broca, responsable del lenguaje expresivo, comprende la circunvolución frontal inferior (pars opercularis y pars triangularis) y partes de la corteza suplementaria motora. Asimismo el sistema de neuronas espejo comprende la

parte caudal de la circunvolución frontal inferior (pars opercularis), la corteza premotora adyacente y la corteza parietal inferior. Este sistema está implicado en procesos cerebrales superiores, tales como el aprendizaje por imitación, aprendizaje del lenguaje, las habilidades de la teoría de la mente, la empatía, la percepción de las intenciones ajenas y la cognición social.

Este hallazgo concuerda con los criterios diagnósticos según los cuales los pacientes con trastorno autista presentan alteraciones cualitativas de la comunicación y el lenguaje. Éstas radican en un retraso o carencia total del desarrollo del lenguaje verbal, uso estereotipado y repetitivo del lenguaje o lenguaje particular, ausencia de uso social del lenguaje, inexistencia de juego simbólico o de juego imitativo social así como pobre sincronización en la expresión del lenguaje. En cambio los pacientes con síndrome de Asperger se caracterizan por la ausencia de retraso significativo del lenguaje (APA, 2000; WHO, 1992).

En síntesis, el hallazgo en esta tesis de una mayor cantidad de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal (donde se ubican el área de Broca y el sistema de neuronas espejo) por parte de los niños con trastorno autista se relacionaría con una preponderante afectación funcional de dicha región, la cual configura el sustrato anatómico de determinados procesos cerebrales fundamentales como la función lingüística y la relación social. Ciertamente, ambas competencias están más intensamente alteradas en los niños con trastorno autista, a diferencia de aquellos con síndrome de Asperger, en los que existe una menor perturbación a nivel lingüístico.

### **3.1. Uso de la MEG para el estudio de la actividad epileptiforme en las áreas perisilvianas**

La capacidad de la MEG para localizar actividad epileptiforme en estructuras cerebrales, tales como la fisura de Silvio, la ínsula y áreas perisilvianas es debatida y estudiada en la literatura. Diversos autores describen sus hallazgos MEG en las áreas perisilvianas en varios tipos de epilepsias y síndromes epilépticos.

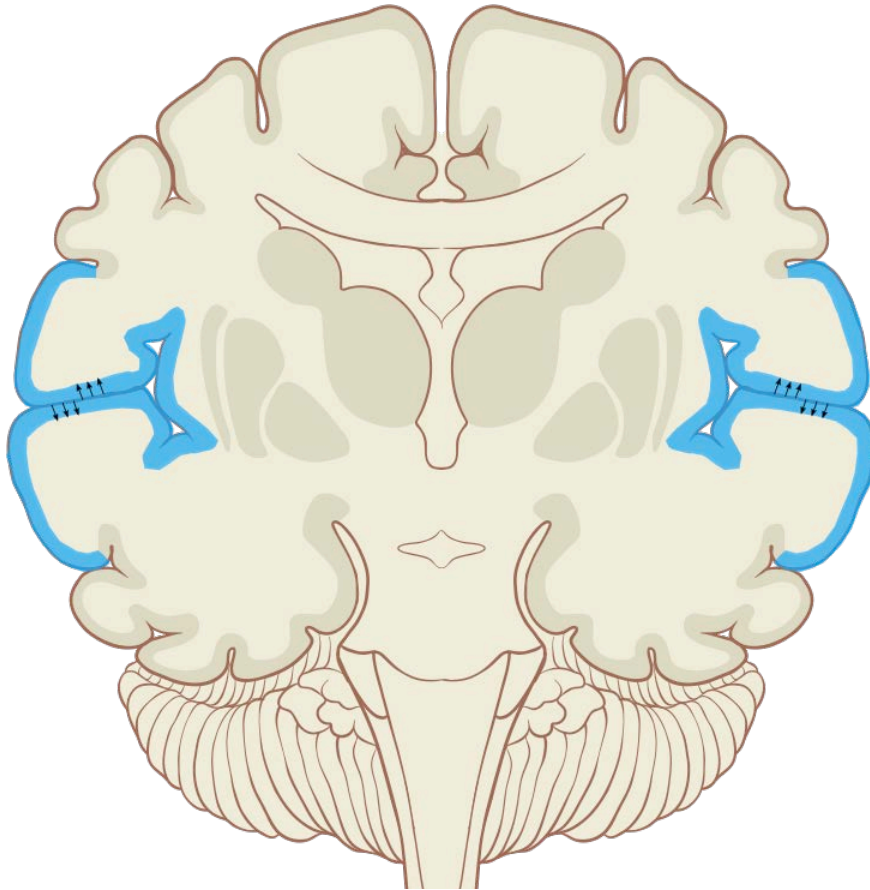
En este sentido Paetau et al. (1999), Paetau (2009) y Sobel et al. (2000) detectan actividad epileptiforme MEG en las áreas perisilvianas en niños con síndrome de

Landau-Kleffner en múltiples estudios. Shiraishi et al. (2014) y Kubota et al. (2005) hallan actividad epileptiforme en la cisura de Silvio y áreas perisilvianas en niños con epilepsia parcial benigna atípica. Heers et al. (2012), Park et al. (2012) y Mohamed et al. (2013) localizan actividad epileptiforme mediante MEG en la ínsula y la región periinsular. Kakisaka et al. (2012) detectan actividad epileptiforme MEG en el opérculo frontoparietal en pacientes con epilepsia opercular. Iwasaki et al. (2003) describen una alta sensibilidad de la MEG para detectar actividad epileptiforme en el plano temporal superior en un paciente con crisis parciales complejas resistentes a fármacos.

Considerando que la MEG es específicamente sensible a las fuentes de corrientes tangenciales al cuero cabelludo, como la actividad de surcos y cisuras, esta circunstancia permite que la actividad epileptiforme en la región perisilviana e intrasilviana sea altamente detectada por la MEG.

Anatómicamente, las áreas perisilvianas, entendiendo las regiones de los lóbulos frontoparietal y temporal orientadas hacia la cisura de Silvio, constituyen una gran extensión cortical perpendicular a la superficie del cuero cabelludo. Debido a las razones expuestas, la MEG presenta alta sensibilidad a la actividad epileptiforme generada en la corteza a lo largo de la cisura de Silvio (Kakisaka et al., 2012), proporcionando un método óptimo para identificar los generadores de actividad epileptiforme en la cisura de Silvio (Paetau 2009).

En este orden de ideas Lewine et al. (1999) precisan que en las áreas perisilvianas, la actividad epileptiforme MEG se origina en el margen superior (superficie opercular) de la circunvolución temporal superior, en el interior de la cisura de Silvio, con propagación de la actividad hacia la superficie lateral neocortical del lóbulo temporal. A nivel celular, las dendritas apicales de las neuronas piramidales alineadas en la superficie opercular de la circunvolución temporal superior tienen una orientación tangencial en relación al cráneo. Así, el flujo de corriente en estas dendritas genera una señal magnética considerable, pero solo un gradiente de potencial eléctrico muy débil en la superficie del cuero cabelludo. De aquí se parte para afirmar que la MEG es más sensible a la patofisiología epileptiforme que el EEG, específicamente en esta zona cortical (Figura 53).



**Figura 53.** Geometría cortical de las áreas perisilvianas (en azul). Se representan las corrientes eléctricas (flechas negras) originadas en las dendritas en el surco y que generan campos magnéticos que se pueden detectar en la superficie del cuero cabelludo.

A partir de: Patrick J. Lynch, medical illustrator (Patrick J. Lynch, medical illustrator) [CC BY 2.5 (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.5>)], via Wikimedia Commons. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain\\_human\\_coronal\\_section.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABrain_human_coronal_section.svg)

Sobre la base que en las áreas perisilvianas, la relación señal/ruido es más alta para las fuentes orientadas tangencialmente en la MEG comparadas con el EEG, este hecho podría elucidar porqué el rendimiento del EEG es inferior, especialmente en pacientes con baja cantidad de actividad epileptiforme (Heers et al., 2012).

Ante la situación planteada, varios factores pueden complicar la detección de señal EEG en las cisuras corticales comparado con la correspondiente señal MEG. En primer término, dos tercios de la superficie cortical se sitúan en el interior de las fisuras, por consiguiente la señal EEG alberga un tercio más de ruido de las fuentes radiales que su equivalente magnético. En segundo término, la distribución de voltaje de una corriente tangencial es dipolar, y los dos extremos de voltaje pueden ser difíciles de detectar fuera del área de la fuente esperada. Y en tercer término, puesto que las superficies de las

cisuras y las convexidades adyacentes generalmente se vuelven activas en 10-30ms, las corrientes de las cisuras y convexidades se superponen en tiempo, el cual dificulta su detección separada en el EEG (Paetau et al., 1999).

Es oportuno señalar que un limitado número de estudios examinan la anatomía de la cisura de Silvio en pacientes con TEA. Adicionalmente las diferencias neuroanatómicas entre las distintas categorías diagnósticas de los TEA son poco investigadas sistemáticamente.

### **3.2. Otras alteraciones descritas en la región perisilviana frontal en el trastorno autista**

Además de las alteraciones a nivel neurofisiológico halladas en la región perisilviana frontal en esta tesis, dicha región muestra otras alteraciones a distintos niveles cuando se analiza mediante diversas técnicas.

#### 3.2.1. Alteraciones estructurales

##### *3.2.1.1. Volumen de sustancia gris y grosor cortical*

En las regiones perisilvianas frontales existen diferencias en el volumen de SG y en la medida del grosor cortical en los pacientes con trastorno autista al compararlos con un grupo control. No obstante, los hallazgos descritos por diferentes grupos de investigación son dispares. Así, diversos trabajos encuentran una reducción del volumen de SG en la circunvolución frontal inferior en niños con trastorno autista (Riva et al., 2011; McAlonan et al., 2005), mientras que otros estudios revelan un incremento del volumen de SG en las regiones frontales del lenguaje (Waiter et al., 2004; Knaus et al., 2009).

De la misma forma, determinados trabajos hallan un aumento significativo del grosor cortical en la circunvolución frontal inferior en pacientes con trastorno autista (Hyde et al., 2010) y por el contrario, otros estudios encuentran una reducción del grosor cortical en dicha región en pacientes con AAF (Hadjikhani et al., 2006).

### *3.2.1.2. Patrón cortical de surcos. Patrón de girificación*

El análisis del patrón cortical de surcos también manifiesta diferencias en las regiones frontales y temporales (surco frontal inferior, cisura de Silvio y surco temporal superior) en niños con AAF (Levitt et al., 2003).

En este sentido Nordahl et al. (2007) identifican diferentes patrones de alteraciones del plegamiento cortical en pacientes con autismo de bajo y alto grado de funcionamiento y pacientes con síndrome de Asperger, especialmente en niños. Los autores apuntan que los pacientes con autismo de bajo grado de funcionamiento presentan alteraciones destacables en la circunvolución frontal inferior izquierda, específicamente en pars opercularis, que explica una diferencia en la profundidad del surco en la ínsula anterior y el opérculo frontal. Por su parte el grupo de pacientes con AAF muestra diferencias bilaterales en la profundidad del surco en el opérculo parietal. Los pacientes con síndrome de Asperger tienen los surcos intraparietales más profundos bilateralmente.

Según los autores, el hecho de que existan distintos patrones de anomalías del plegamiento cortical sugeriría que las distintas categorías de los TEA no son simplemente un continuo en severidad de una única alteración neurobiológica.

Probablemente estas modificaciones del plegamiento cortical pueden reflejar cambios en el tamaño de áreas corticales concretas y/o una conectividad neural alterada entre áreas (Nordahl et al., 2007). En torno a estos factores Courchesne y Pierce (2005) proponen que la neuroinflamación y las anomalías en la microcircuitería cortical en el lóbulo frontal durante el desarrollo temprano pueden conllevar alteraciones en las proyecciones frontocortiales tanto a nivel local como a larga distancia.

Otro aspecto de la morfología cortical es el patrón de girificación que también presenta perturbaciones en los pacientes con trastorno autista. Jou et al. (2010) comparan el patrón de girificación de la corteza del lóbulo frontal entre niños y adolescentes con AAF respecto aquellos con síndrome de Asperger. Los autores describen una hipergiria en el lóbulo frontal en los niños y adolescentes con AAF, pero no en aquellos con síndrome de Asperger. Este incremento de la girificación es más notorio en la región frontal inferior (área de Broca), región implicada en la producción del lenguaje. Hecho

que está respaldado por la evidencia de las diferencias en lenguaje y comunicación entre los pacientes con AAF y aquellos con síndrome de Asperger.

En otro trabajo, los mismos autores hallan un incremento de la girificación cortical frontal izquierda en los niños y adolescentes con trastorno autista comparado con un grupo control, sin embargo dicho incremento no se observa en el grupo de pacientes adultos con trastorno autista (Hardan et al., 2004). Este aumento de la girificación frontal podría relacionarse con las anomalías de la estructura de las minicolumnas en el lóbulo frontal (Casanova et al., 2002; Casanova et al., 2006).

### *3.2.1.3. Asimetría inversa*

Adicionalmente también se encuentra una asimetría inversa en la circunvolución frontal inferior (*pars opercularis*), lo que sugiere una alteración del proceso de lateralización del lenguaje en el trastorno autista (Herbert et al., 2002; De Fossé et al., 2004). Asimismo De Fossé et al. (2004) hallan una correlación positiva entre el CI verbal (pero no con el CI no verbal) y el grado de asimetría hacia la izquierda de la corteza frontal inferior en niños con trastorno autista. Este hecho sugiere que una asimetría estructural hacia la derecha de la corteza frontal asociada al lenguaje está relacionada con habilidades lingüísticas más deficientes (Joseph et al., 2014).

A nivel microestructural, estas diferencias anatómicas pueden producirse a consecuencia de neurogénesis atípica, muerte neuronal, producción de tejidos no neuronales (células gliales), poda sináptica o anomalías en la mielina (Bauman y Kemper, 2005).

### *3.2.2. Alteraciones funcionales*

Múltiples trabajos con RM funcional describen alteraciones en la región perisilviana frontal relacionadas con el desempeño de la función lingüística y la comunicación, así como la interacción social.



Con respecto al estudio de la función lingüística en el trastorno autista, varios grupos de investigación encuentran alteraciones funcionales en las regiones frontales, como la existencia de patrones atípicos de activación en el área de Broca, manifestados por la presencia de una reducción u oposición (dominancia del hemisferio derecho) de la lateralización funcional del lenguaje durante la realización de distintas tareas lingüísticas (Just et al., 2004; Harris et al., 2006; Takeuchi et al., 2004; Redcay y Courchesne et al., 2008a; Wang et al., 2006; Kleinmans et al., 2008; Tesink et al., 2009; Knaus et al., 2010). Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el área de Broca presente un neurodesarrollo alterado en los niños con trastorno autista.

Para testar la integridad del sistema de neuronas espejo en el trastorno autista, Dapretto et al. (2006) estudian un grupo de niños con AAF mediante RM funcional mientras imitan y observan caras expresando distintas emociones. Los niños con AAF manifiestan escasa activación en la circunvolución frontal inferior (área frontal de las neuronas espejo), específicamente en pars opercularis, en comparación con los niños del grupo control. Además existe una correlación inversa entre la activación de la circunvolución frontal inferior y la severidad de la alteración social en los niños con AAF.

En cambio, Martineau et al. (2010) describen una mayor activación de la circunvolución frontal inferior bilateralmente durante la observación de movimiento biológico en pacientes adultos con AAF al compararlos con un grupo control.

### 3.2.3. Alteraciones de la conectividad neural

#### 3.2.3.1. *Subconectividad estructural*

Los estudios del volumen cerebral total en niños con trastorno autista proporcionan evidencias indirectas de la conectividad estructural atípica en esta población. Este crecimiento alterado es más marcado en el lóbulo frontal, donde los patrones de conectividad sináptica de las células piramidales generalmente tardan años en madurar. En consecuencia, las conexiones de larga distancia corticocorticales y corticocerebelares están alteradas, resultando una subconectividad entre áreas esenciales del cerebro.

Asimismo, la disminución de la anisotropía fraccional en la SB (poca integridad de la SB) en vías frontotemporales y en el fascículo arcuato, que conecta las áreas del lenguaje frontal y posterior, se correlaciona con un mayor deterioro de las habilidades lingüísticas y comunicativas. La mayoría de hallazgos muestran que el déficit de integridad en los tractos de SB se asocia con conductas autísticas más graves, sugiriendo que la alteración en la conectividad estructural puede subyacer a las características conductuales del trastorno autista (Barnea-Goraly et al., 2004; Fletcher et al., 2010; Keller et al., 2007; Nagae et al., 2012; Catani et al., 2016).

### *3.2.3.2. Subconectividad funcional*

El hallazgo más consistente es un patrón de déficit de conectividad funcional frontal-posterior. Comprende una gran variedad de pares de áreas frontales, entre ellas la circunvolución frontal inferior, y áreas posteriores. La comunicación entre las áreas que constituyen cada uno de estos pares es necesaria para la integración de los múltiples procesos cognitivos para realizar una determinada tarea (Just et al., 2004).

Sahyoun et al. (2010) analizan la base neurobiológica de la diferencia entre el procesamiento lingüístico y visuoespacial en niños con AAF. Los autores describen una conectividad reducida entre la región frontal inferior y las áreas temporales en los niños con AAF respecto al grupo de niños normotípicos. Este hecho sugiere la existencia de una alteración en el sistema frontal del lenguaje, sin embargo las conexiones entre las áreas occipitoparietal y temporal ventral (relacionadas con el procesamiento visuoespacial) están intactas. Estos resultados apuntan al uso de estrategias de mediación visual en tareas cognitivas superiores por parte de los niños con AAF.

Los hallazgos de Kana et al. (2006) también aportan evidencias de subconectividad frontoparietal en los pacientes con trastorno autista durante la realización de tareas lingüísticas. A juicio de los autores, los pacientes con AAF utilizan la estrategia de “pensar en imágenes” como una adaptación a la subconectividad. De esta manera, aumentan el uso de las áreas parietales y occipitales de forma que dependen menos de las regiones frontales para el procesamiento lingüístico, posiblemente debido al compromiso de las conexiones frontoparietales.

Igualmente se especifican hallazgos de subconectividad funcional frontoparietal en la red neuronal por defecto (conectividad intrínseca de regiones cerebrales que están activas durante el reposo). Estos resultados sugieren que el déficit de conectividad funcional en los pacientes con TEA no depende necesariamente de la realización de tareas cognitivas complejas (Hull et al., 2017). Para ilustrar esto, Verly et al. (2014) investigan la conectividad funcional de las redes neurales del lenguaje en un grupo de niños con TEA que presentan trastorno del lenguaje en estado de reposo. Encuentran una disminución global de la conectividad funcional en dichas redes, así como una subconectividad entre áreas de Broca interhemisféricas y la región prefrontal dorsolateral.

En conclusión, numerosos trabajos previos corroboran el hallazgo de esta tesis describiendo la existencia de alteraciones a nivel estructural, funcional y de conectividad neural en la región perisilviana frontal, particularmente en la circunvolución frontal inferior, en los pacientes con trastorno autista. Estas alteraciones comprometen la funcionalidad de dicha área para el desarrollo adecuado de la función lingüística y la cognición social, ambas afectadas en los pacientes con trastorno autista.

#### **4. Aportación de los presentes resultados al conocimiento neurobiológico de los TEA**

La significación de la presente tesis en el estudio de la actividad epileptiforme en los niños con TEA primario radica en corroborar la presencia de una elevada incidencia de actividad epileptiforme detectada por la MEG.

De igual manera se demostró una sensibilidad significativamente mayor por parte de la MEG respecto al EEG para la detección de actividad epileptiforme interictal en los niños con TEA, aunque éstos no presentasen epilepsia clínica. Hecho que confirmó la eficacia de la MEG para el estudio de la actividad epileptiforme en niños con TEA.

Los hallazgos de la presente tesis aportan más conocimientos sobre las características neurofisiológicas de las distintas categorías diagnósticas incluidas en los TEA. Así, el grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE mostraron más cantidad de actividad epileptiforme en las áreas no perisilvianas que los

pacientes con trastorno autista. En cambio, los pacientes con trastorno autista presentaron una mayor actividad epileptiforme perisilviana relativa respecto al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. De hecho, el análisis discriminante mostró que dicha actividad epileptiforme perisilviana relativa discrimina significativamente entre los dos grupos de este estudio.

El hecho de que ambos grupos presenten diferente perfil de actividad epileptiforme regional podría comprometer la funcionalidad adecuada de dichas áreas y, en consecuencia, contribuir a la instauración de un déficit cognitivo y/o conductual. De hecho, al focalizar el estudio específicamente en las áreas perisilvianas, se obtiene mayor cantidad de actividad epileptiforme en la región perisilviana frontal (que incluye el área de Broca; ver Figura 17) en el grupo de pacientes con trastorno autista respecto al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE. Este hallazgo estaría relacionado con la importante afectación en la esfera lingüística que caracteriza a los pacientes con trastorno autista, afectación que es considerablemente menor en el grupo combinado (“síndrome de Asperger + TGD-NE”).

A pesar de las aportaciones de esta tesis y de los trabajos previos, la cuestión sobre el nexo entre la actividad epileptiforme y los TEA permanece irresoluta. Las vicisitudes en torno al papel que juega la actividad epileptiforme en la expresión fenotípica de los pacientes con TEA son abundantes, y están principalmente focalizadas a determinar si la actividad epileptiforme es un factor etiológico de los TEA, o por el contrario, es una consecuencia del proceso patofisiológico inherente a los TEA.

De acuerdo con lo planteado se requieren más estudios para precisar la relación entre actividad epileptiforme y TEA. Por un lado investigar la correlación anatómico-funcional entre la localización de la actividad epileptiforme y la presencia de déficits cognitivos y conductuales específicos, y por otro lado, determinar si el tratamiento de la actividad epileptiforme podría modificar los síntomas y el pronóstico de los pacientes con TEA. En este sentido los estudios con modelos animales de sintomatología autística y alteraciones epileptiformes pueden aportar indicios sobre los mecanismos subyacentes implicados, tales como la perturbación de las redes neurales, las alteraciones de los neurotransmisores u otras causas potenciales.

Finalmente, cabe señalar algunas limitaciones de este estudio. En primer término el limitado número de pacientes estudiados; en segundo término la combinación de pacientes con diagnóstico de síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE en un mismo grupo; en tercer término el rango de edad de los pacientes que abarca desde la infancia hasta casi la edad adulta; en cuarto término el bajo número de niñas respecto a los varones y en quinto lugar la falta de grupo control puede considerarse como una limitación. No obstante el objetivo de este estudio fue analizar las diferencias en la cantidad y localización de actividad epileptiforme entre las distintas categorías diagnósticas pertenecientes a los TEA. Adicionalmente, un hándicap para los investigadores de los TEA es la gran heterogeneidad clínica que manifiestan estos trastornos y que conlleva considerables dificultades tanto metodológicas como de interpretación de los hallazgos obtenidos.

## CONCLUSIONES

- 1- La MEG es una técnica útil y eficaz para el estudio de la actividad epileptiforme interictal en los niños con TEA primario.
- 2- La MEG ofrece una sensibilidad significativamente mayor, respecto al EEG, para la detección de las fuentes de actividad epileptiforme interictal en los niños con TEA primario.
- 3- En el total de los niños con TEA estudiados se detecta significativamente mayor cantidad de actividad epileptiforme interictal (d/m) en las áreas perisilvianas respecto a las áreas no perisilvianas.
- 4- El grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE presentan mayor cantidad de actividad epileptiforme interictal (d/m) en las áreas no perisilvianas en comparación con los pacientes con trastorno autista.
- 5- Los pacientes con trastorno autista muestran mayor cantidad de actividad epileptiforme relativa en las áreas perisilvianas respecto al grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.
- 6- La cantidad y la localización de las fuentes de actividad epileptiforme detectadas mediante la MEG es diferente entre los pacientes con trastorno autista y el grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.
- 7- La MEG posibilita la detección y localización de las fuentes de actividad epileptiforme en las áreas adyacentes a la cisura de Silvio, cuya geometría cortical dificulta su captación mediante el EEG.
- 8- La región perisilviana frontal (circunvolución frontal inferior y circunvolución precentral) exhibe significativamente más cantidad de actividad epileptiforme en los

pacientes con trastorno autista que en los del grupo combinado de pacientes con síndrome de Asperger y pacientes con TGD-NE.

9- La mayor afectación a nivel neurofisiológico de la región perisilviana frontal en los pacientes con trastorno autista sugiere una marcada disfuncionalidad de dicha región, así como del entramado de conexiones neurales relacionadas con ésta y, en consecuencia, interferiría en el desarrollo y consolidación de la función lingüística y de la cognición social.

10- El análisis de la actividad epileptiforme en los niños con TEA puede aportar nuevos conocimientos sobre la patofisiología de estos trastornos, a la vez que puede ayudar al diagnóstico precoz y al desarrollo de nuevas estrategias de intervención.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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): 1647-51.
- Abrahams BS, Tentler D, Perederiy JV, Oldham MC, Coppola G, Geschwind DH. Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 6;104(45):17849-54.
- Accardo JA, Malow BA. Sleep, epilepsy, and autism. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:202-6.
- Agam Y, Joseph RM, Barton JJ, Manoach DS. Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 2010; 52: 336-47.
- Ahlfors SP, Han J, Belliveau JW, Hämäläinen MS. Sensitivity of MEG and EEG to source orientation. *Brain Topogr*. 2010 Sep;23(3):227-32.
- Akshoomoff N, Lord C, Lincoln AJ, Courchesne RY, Carper RA, Townsend J, et al. Outcome classification of preschool children with autism spectrum disorders using MRI brain measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43: 349-57.
- Akshoomoff N, Farid N, Courchesne E, Haas R. Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37(5):887-93.
- Aldenkamp AP, Arends J, Verspeek S, Berting M. The cognitive impact of epileptiform EEG-discharges;relationship with type of cognitive task. *Child Neuropsychol*. 2004; 10 (4):297-305.
- Aldenkamp AP, Arends J, de la Parra NM, Migchelbrink EJ. The cognitive impact of epileptiform EEG discharges and short epileptic seizures: relationship to characteristics of the cognitive tasks. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(2):205-9.
- Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in autism. *Neuroimage*. 2007; 34: 61-73.
- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008; 31(3): 137-45.
- Ameis SH, Fan J, Rockel C, Voineskos AN, Lobaugh NJ, Soorya L, et al. Impaired structural connectivity of socioemotional circuits in autism spectrum disorder: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One*. 2011; 6(11): e28044.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (3rd Edition)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1980.



- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd Edition- Text Revised). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1987.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition- Text Revised). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition). Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
- Amo C, Fernández-Lucas A, Maestú-Unturbe F, Sánchez-Mendieta MT, Campos-Castelló J, Ortiz-Alonso T. Epilepsia infantil por descargas rolándicas: diagnóstico mediante magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2001;33:338-40.
- Amo C, Quesney LF, Ortiz T, Maestú F, Fernández A, López-Ibor MI, López-Ibor JJ. Limbic paroxysmal magnetoencephalographic activity in 12 obsessive-compulsive disorder patients: a new diagnostic finding. *J Clin Psychiatry* 2004;65:156-62.
- Amo C, Prieto-Montalvo J, Esteban-García A, Maestú F, Fernández-Lucas A, Santiuste-Díaz M, Periañez JA, Galiano M, Martín-Moro M, Ortiz T. Crisis frontales registradas mediante magnetoencefalografía. *Rev Neurol* 2005;41:91-4.
- Amo C, Fernández A, León JM, Ortiz T, Maestú F, Ferre F, López-Ibor MI, López-Ibor JJ. Paroxysmal MEG activity in obsessive compulsive patients without SSRIs therapy. *Eur Psychiatry* 2006;21:139-41.
- Arvidsson T, Danielsson B, Forsberg P, Gillberg C, Johansson M, Kjellgren G. Autism in 3 – 6 year old children in a suburb of Goteborg, Sweden. *Autism Int J Res Pract.* 1997; 1: 163-73.
- Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten.* 1944; 127:76-136.
- Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage.* 2010; 53: 247-56.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, six sites, United States, 2000. *MMWR Surveill Summ.* 2007a; 56(1): 1-11.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2002 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring

- network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ.* 2007b; 56(1): 12-28.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders--autism and developmental disabilities monitoring network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2009; 58(10): 1-20.
- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ.* 2012; 61(3): 1-19.
- Bagić AI, Knowlton RC, Rose DF, Ebersole JS; ACMEGS Clinical Practice Guideline (CPG) Committee. American Clinical Magnetoencephalography Society Clinical Practice Guideline 3: MEG-EEG reporting. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(4):362-3.
- Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain.* 1998; 121:889-905.
- Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, et al. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6 year follow-up study. *J Am Acad Child Psychiatry.* 2000; 39(6): 694-702.
- Baird G, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum: the SNAP study. *J Autism Dev Disord.* 2008 Nov;38(10):1827-36.
- Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol.* 2006a; 48(7):604-8.
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet.* 2006b; 368(9531): 210-5.
- Balakrishnan G, Grover KM, Mason K, Smith B, Barkley GL, Tepley N, et al. A retrospective analysis of the effect of general anesthetics on the successful detection of interictal epileptiform activity in magnetoencephalography. *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1493-7.
- Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord.* 2013; 43: 817-28.
- Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry.* 2004; 55: 323-6.

- Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 1999; 11: 1891–8.
- Baron-Cohen S. *Autismo y Síndrome de Asperger.* 1ªed. Madrid: Alianza Editorial; 2010.
- Barttfeld P, Wicker B, Cukier S, Navarta S, Lew S, Sigman M. A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia.* 2011; 49: 254-63.
- Bauman ML, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology.* 1985; 35(6): 866-74.
- Bauman ML. Microscopic neuroanatomic abnormalities in autism. *Pediatrics.* 1991; 87: 791-6.
- Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. En: Bauman ML, Kemper TL, editores. *The Neurobiology of Autism.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1994. p. 119-45.
- Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci.* 2005 Apr-May;23(2-3):183-7.
- Bayley N. *Bayley scales of infant development.* 2ªed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1993.
- Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003; 17: 651-64.
- Bernier R, Dawson G, Webb S, Murias M. EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn.* 2007; 64: 228-37.
- Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics.* 2001; 108(5): 1155-61.
- Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self.* New York: The Free Press; 1967.
- Bigler ED, Tate DF, Neeley ES, Wolfson LJ, Miller MJ, Rice SA, et al. Temporal lobe, autism, and macrocephaly. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Nov-Dec;24(10):2066-76.
- Bigler ED, Mortensen S, Neeley ES, Ozonoff S, Krasny L, Johnson M, et al. Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev Neuropsychol.* 2007;31(2):217-38.
- Billeci L, Sicca F, Maharatna K, Apicella F, Narzisi A, Campatelli G, et al. On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7: 442.

- Bird G, Leighton J, Press C, Heyes C. Intact automatic imitation of human and robot actions in autism spectrum disorders. *Proc Biol Sci.* 2007; 274: 3027-31.
- Blatt GJ, Fatemi SH. Alterations in GABAergic biomarkers in the autism brain: research findings and clinical implications. *Anat Rec (Hoboken).* 2011 Oct;294(10):1646-52.
- Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatric.* Berlin: Springer Verlag; 1911.
- Bloemen OJ, Deeley Q, Sundram F, Daly EM, Barker GJ, Jones DK, et al. White matter integrity in Asperger syndrome: a preliminary diffusion tensor magnetic resonance imaging study in adults. *Autism Res.* 2010; 3: 203-13.
- Boddaert N, Chabane N, Barthelemy C, Bourgeois M, Poline JB, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Bitemporal lobe dysfunction in infantile autism: positron emission tomography study. *J Radiol.* 2002;83(12 Pt 1): 1829-33.
- Boddaert N, Belin P, Chabane N, Poline JB, Barthélemy C, Mouren-Simeoni MC, et al. Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):2057-60.
- Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage.* 2004; 23(1): 364-9.
- Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, Sparks BF, Artru AA, Giedd JN, et al. Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36:733-9.
- Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry.* 2011;198:289–94.
- Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarondo P, Li LM, et al. Gray and white matter imbalance-typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev.* 2008; 30:396-401.
- Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med.* 2011; 9: 18.
- Boyer JP, Deschatrette A, Delwarde M. Convulsive autism? Apropos of 9 cases of primary autism associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric.* 1981; 36 (5): 353-68.
- Brito AR, Vasconcelos MM, Domingues RC, Hygino da Cruz LC Jr, Rodrigues Lde S, Gasparetto EL, et al. Diffusion tensor imaging findings in school-aged autistic children. *J Neuroimaging.* 2009; 19: 337-43.
- Brooks-Kayal A. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev.* 2010 Oct;32(9):731-8.
- Brown C, Gruber T, Boucher J, Rippon G, Brock J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex.* 2005; 41: 364-76.

- Budisavljevic S, Dell'Acqua F, Rijdsdijk FV, Kane F, Picchioni M, McGuire P, et al. Age-Related Differences and Heritability of the Perisylvian Language Networks. *J Neurosci*. 2015 Sep 16;35(37):12625-34.
- Burd L, Fisher W, Kerbeshian J. A prevalence study of pervasive developmental disorders in North Dakota. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987; 26(5): 700-3.
- Burroni L, Orsi A, Monti L, Hayek Y, Rocchi R, Vattimo AG. Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPET study with SPM evaluation. *Nucl Med Commun*. 2008; 29: 150-6.
- California Health and Human Services Agency: Department of Developmental Services. Changes in the population of persons with autism and pervasive developmental disorders in California's developmental services system: 1987 through 1998: a report to the Legislature, March 1 1999. Sacramento, CA: California Health and Human Services Agency; 1999.
- Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol*. 2005; 20:27–31.
- Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1986; 16: 169-87.
- Cantwell DP, Baker L, Rutter M. Families of autistic and dysphasic children. I. Family life and interaction patterns. *Arch Gen Psychiatry*. 1979; 36(6): 682-7.
- Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*. 2000; 123: 836-44.
- Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:126-33.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Neuronal density and architecture (gray level index) in the brains of autistic patients. *J Child Neurol*. 2002a; 17(7): 515-21.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 2002b; 58(3): 428-32.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Asperger's syndrome and cortical neuropathology. *J Child Neurol*. 2002c; 17(2): 142-5.
- Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist*. 2003; 9(6): 496-507.
- Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006; 112(3): 287-303.
- Casanova MF, Trippe J. Radial cytoarchitecture and patterns of cortical connectivity in autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364(1522): 1433-6.

- Catani M, Jones DK, Daly E, Embiricos N, Deeley Q, Pugliese L, et al. Altered cerebellar feedback projections in Asperger syndrome. *Neuroimage*. 2008; 41: 1184-91.
- Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, Froudust-Walsh S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):616-30.
- Chabot RJ, di Michele F, Prichep L. The role of quantitative electroencephalography in child and adolescent psychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005; 14(1):21-53.
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*. 2001; 285(24): 3093-9.
- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(6): 1133-41.
- Chan AS, Leung WW. Differentiating autistic children with quantitative encephalography: a 3-month longitudinal study. *J Child Neurol*. 2006; 21: 391-9.
- Charman T. The prevalence of autism spectrum disorders. Recent evidence and future challenges. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 11(6): 249-56.
- Cheon KA, Kim YS, Oh SH, Park SY, Yoon HW, Herrington J, et al. Involvement of the anterior thalamic radiation in boys with high functioning autism spectrum disorders: A Diffusion Tensor Imaging study. *Brain Res*. 2011; 1417: 77-86.
- Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*. 2006; 17: 1687-90.
- Chess S. Follow-up report on autism in congenital rubella. *J Autism Child Schizophr*. 1977; 7(1): 69-81.
- Cheung C, Chua SE, Cheung V, Khong PL, Tai KS, Wong TK, et al. White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009; 50: 1102-12.
- Chez MG, Buchanan T, Aimonovitch M, Mrazek S, Krasne V, Langburt W, et al. Frequency of EEG abnormalities in age-matched siblings of autistic children with abnormal sleep EEG patterns. *Epilepsy Behav*. 2004; 5(2):159-62.
- Chiron C, Leboyer M, Leon F, Jambaque I, Nuttin C, Syrota A. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37 (10): 849-60.
- Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016; 65(3): 1-23.

- Chugani DC, Sundram BS, Behen M, Lee ML, Moore GJ. Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999; 23: 635-41.
- Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2004; 23(1): 242-51.
- Chung MK, Robbins SM, Dalton KM, Davidson RJ, Alexander AL, Evans AC. Cortical thickness analysis in autism with heat kernel smoothing. *Neuroimage*. 2005; 25(4): 1256-65.
- Clumbeck C, Suarez Garcia S, Bourguignon M et al. Preserved coupling between the reader's voice and the listener's cortical activity in autism spectrum disorders. *PLoS ONE* 2014; 9: e92329.
- Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, Barry RJ. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119: 1002-9.
- Collins AL, Ma D, Whitehead PL, Martin ER, Wright HH, Abramson RK, et al. Investigation of autism and GABA receptor subunit genes in multiple ethnic groups. *Neurogenetics*. 2006; 7: 167-74.
- Copf T. Impairments in dendrite morphogenesis as etiology for neurodevelopmental disorders and implications for therapeutic treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 68:946-78.
- Cornew L, Roberts TP, Blaskey L, Edgar JC. Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42: 1884-94.
- Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*. 1988; 318(21): 1349-54.
- Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 160(2): 387-93.
- Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, et al. Abnormality of cerebellar vermian lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 162(1): 123-30.
- Courchesne E, Muller R, Saitoh O. Brain weight in autism: normal in the majority of cases, megalencephalic in rare cases. *Neurology*. 1999; 52(5): 1057-9.
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001; 57:245-54.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003; 290(3): 337-44.

- Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004a; 10: 106-11.
- Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP. The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol.* 2004b; 17:489-96.
- Courchesne E, 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.* 2005a; 23(2-3): 153-70.
- Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol.* 2005b; 15(2): 225-30.
- Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron.* 2007; 56: 399-413.
- Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA.* 2011; 306(18): 2001–10.
- Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, Mottron L, Godbout R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115: 1368-73.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2006 Jan;9(1):28-30.
- Dawson G, Finley C, Phillips S, Galpert L. Hemispheric specialization and the language abilities of autistic children. *Child Dev.* 1986 Dec;57(6):1440-53.
- Dawson G, Finley C, Phillips S, Lewy A. A comparison of hemispheric asymmetries in speech-related brain potentials of autistic and dysphasic children. *Brain Lang.* 1989 Jul;37(1):26-41.
- Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Lewy A, Castelloe P. Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnorm Child Psychol.* 1995; 23: 569-83.
- De Fossé L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS Jr, McGrath L, et al. Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol.* 2004 Dec;56(6):757-66.
- De Jongh A, de Munck JC, Gonçalves SI, Ossenblok P. Differences in MEG/EEG epileptic spike yields explained by regional differences in signal-to-noise ratios. *J Clin Neurophysiol.* 2005 Apr;22(2):153-8.
- Degirmenci B, Miral S, Kaya GC, Iyilikçi L, Arslan G, Baykara A, Evren I, Durak H. Technetium-99m HMPAO brain SPECT in autistic children and their families. *Psychiatry Res.* 2008; 162: 236-43.



- DeMyer MK, Pontius W, Norton JA, Barton S, Allen J, Steele R. Parental practices and innate activity in normal, autistic, and brain-damaged infants. *J Autism Child Schizophr.* 1972; 2(1): 49-66.
- Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2:79-82.
- Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev.* 2010; 32(9):746-52.
- Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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(2): 1-21.
- DeVito TJ, Drost DJ, Neufeld RW, Rajakumar N, Pavlosky W, Williamson P, et al. Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry.* 2007;61:465-73.
- Deykin EY, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *Am J Psychiatry.* 1979; 136(10): 1310-2.
- DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci.* 2006; 26(26): 6897-906.
- Domínguez LG, Velazquez JL, Galan RF. A model of functional brain connectivity and background noise as a biomarker for cognitive phenotypes: Application to autism. *PLoS ONE* 2013; 8: e61493.
- Donovan AP, Basson MA. The neuroanatomy of autism- a developmental perspective. *J Anat.* 2017; 230(1): 4-15.
- Duffy FH, 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.
- Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, Als H. The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study. *BMC Med.* 2013 Jul 31;11:175.
- Ecker C. The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. *Autism.* 2017 Jan;21(1):18-28.
- Edgar JC, Lanza MR, Daina AB, Monroe JF, Khan SY, Blaskey L, et al. Missing and delayed auditory responses in young and older children with autism spectrum disorders. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:417.

- Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol.* 1995; 52: 794-801.
- Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993; 34(8): 1327-50.
- Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *J Autism Dev Disord* 1999;29: 129–41.
- Eilam-Stock T, Wu T, Spagna A, Egan LJ, Fan J. Neuroanatomical alterations in high-functioning adults with Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2016; 10: 237.
- Eisenberg L, Kanner L. Early infantile autism, 1943-1955. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc.* 1957; (7):55-65.
- Ekinci O, Arman AR, Işik U, Bez Y, Berkem M. EEG abnormalities and epilepsy in autistic spectrum disorders: clinical and familial correlates. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (2):178-82.
- El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47:183-90.
- Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Bergonzi P. Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard.* 1995; 100(1):6-16.
- Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Holmboe K, Garwood H, Tucker L, et al. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry.* 2009; 65: 31-8.
- Endo T, Shioiri T, Kitamura H, Kimura T, Endo S, Masuzawa N, et al. Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1030-7.
- Englot DJ, Nagarajan SS, Imber BS, Raygor KP, Honma SM, Mizuiri D, et al. Epileptogenic zone localization using magnetoencephalography predicts seizure freedom in epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2015 Jun;56(6):949-58.
- Eyler LT, Pierce K, Courchesne E. A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain.* 2012 Mar;135(Pt 3):949-60.
- Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell Mol Neurobiol.* 2002; 22(2): 171-5.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Thuras PD. Expression of GABA(B) receptors is altered in brains of subjects with autism. *Cerebellum.* 2009a Mar;8(1):64-9.

- Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD. GABA(A) receptor downregulation in brains of subjects with autism. *J Autism Dev Disord.* 2009b Feb;39(2):223-30.
- Fernell E, Gillberg C. Autism spectrum disorder diagnoses in Stockholm preschoolers. *Res Dev Disabil.* 2010; 31(3): 680-5.
- Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum.* 2012; 11(3): 777-807.
- Fisch BJ; ACNS. Interictal epileptiform activity: diagnostic and behavioral implications: 2002 ACNS presidential address. *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20 (3): 155-62.
- Flagg EJ, Cardy JE, Roberts W, Roberts TP. Language lateralization development in children with autism: Insights from the late field magnetoencephalogram. *Neurosci. Lett.* 2005; 386: 82–87.
- Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R, DuBray MB, Froehlich A, Ravichandran C, et al. Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *Neuroimage.* 2010; 51: 1117-25.
- Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British nationwide survey of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40(7): 820-7.
- Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009; 65(6): 591-8.
- Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry.* 2009; 66: 935-41.
- Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Narr 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: 316-9.
- Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, Richards TL, Gardner J, Dawson G, et al. Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. *Neurology.* 2003; 60: 100-7.
- Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, Dawson G, Petropoulos H, Dager SR. Gray and white matter brain chemistry in young children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63:786-94.
- Frith U. *Autism and Asperger syndrome.* Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
- Frye RE, Beauchamp MS. Receptive language organization in high-functioning autism. *J Child Neurol* 2009; 24: 231-6.

- Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Brown GL, et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci.* 2016; 10: 192.
- Fujiwara H, Greiner HM, Hemasilpin N, Lee KH, Holland-Bouley K, Arthur T, et al. Ictal MEG onset source localization compared to intracranial EEG and outcome: improved epilepsy presurgical evaluation in pediatrics. *Epilepsy Res.* 2012 May;99(3):214-24.
- Gabis L, Wei Huang, Azizian A, DeVincent C, Tudorica A, Kesner-Baruch Y, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy markers of cognitive and language ability in clinical subtypes of autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2008; 23:766-74.
- Gaffrey MS, Kleinhans NM, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E, et al. Atypical [corrected] participation of visual cortex during word processing in autism: an fMRI study of semantic decision. *Neuropsychologia.* 2007 Apr 9;45(8):1672-84.
- Gage NM, Siegel B, Callen M, Roberts TP. Cortical sound processing in children with autism disorder: An MEG investigation. *Neuroreport.* 2003a; 14: 2047–2051.
- Gage NM, Siegel B, Roberts TP. Cortical auditory system maturational abnormalities in children with autism disorder: An MEG investigation. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003b; 144: 201–209.
- Gallen CC, Hirschkoff EC, Buchanan DS. Magnetoencephalography and magnetic source imaging. Capabilities and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 1995;5:227-49.
- Galuska L, Szakall S Jr, Emri M, Olah R, Varga J, Garai I, et al. PET and SPECT scans in autistic children. *Orv Hetil.* 2002; 143 (21 Suppl 3): 1302-4.
- Garnett M, Attwood AJ. The Australian Scale for Asperger's Syndrome. En: Attwood T, editor. *Asperger's Syndrome: A guide for parents and professionals.* London: Jessica Kingsley Publishers; 1998.
- Gavaret M, Badier JM, Bartolomei F, Bénar CG, Chauvel P. MEG and EEG sensitivity in a case of medial occipital epilepsy. *Brain Topogr.* 2014 Jan;27(1):192-6.
- Gedye A. Frontal lobe seizures in autism. *Med Hypotheses.* 1991; 34(2):174-82.
- Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann Neurol.* 2005; 58: 466-9.
- Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci.* 2004 Aug;7(8):801-2.
- Ghanbari Y, Bloy L, Batmanghelich K, Roberts TP, Verma R. Dominant component analysis of electrophysiological connectivity networks. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 2012; 15: 231–238.

- Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglioni A, Miraglia D, Vagnoni C, Sebastiani T, et al. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38:1888–97.
- Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, Levy SE, Kirby RS, Pinto-Martin J, et al. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J*. 2010; 3(2): 107-16.
- Gillberg C, Schaumann H. Epilepsy presenting as infantile autism? Two case studies. *Neuropediatrics*. 1983; 14(4):206-12.
- Gillberg C. Infantile autism and other childhood psychoses in a Swedish urban region. Epidemiological aspects. *J Child Psychol Psychiatry*. 1984; 25(1): 35-43.
- Gillberg C. The treatment of epilepsy in autism. *J Autism Dev Disord*. 1991a; 21(1):61-77.
- Gillberg C. Clinical and neurobiological aspects of Asperger Syndrome in six family studies. En: Frith U, editor. *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press; 1991b.p. 122-146.
- Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome – some epidemiological considerations: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989; 30(4):631-8.
- Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM. *Manual de electroencefalografía*. 1ªed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
- Goldenholz DM, Ahlfors SP, Hämäläinen MS, Sharon D, Ishitobi M, Vaina LM, et al. Mapping the signal-to-noise-ratios of cortical sources in magnetoencephalography and electroencephalography. *Hum Brain Mapp*. 2009 Apr;30(4):1077-86.
- Grice SJ, Spratling MW, Karmiloff-Smith A, Halit H, Csibra G, De Haan M, et al. Disordered visual processing and oscillatory brain activity in autism and Williams syndrome. *Neuroreport*. 2001; 12: 2697-700.
- Groen WB, Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Zwiers MP. Pervasive microstructural abnormalities in autism: a DTI study. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; 36: 32-40.
- Grondin R, Chuang S, Otsubo H, Holowka S, Snead OC 3rd, Raybaud C, et al. The role of magnetoencephalography in pediatric epilepsy surgery. *Childs Nerv Syst*. 2006 Aug;22(8):779-85.
- Grzadzinski R, Huerta M, Lord C. DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Mol Autism*. 2013; 4(1):12.
- Gubbay SS, Lobascher M, Kingerlee P. A neurological appraisal of autistic children: results of a Western Australian survey. *Dev Med Child Neurol*. 1970; 12(4):422-9.
- Guerin P, Lyon G, Barthelemy C, Sostak E, Chevrollier V, Garreau B, et al. Neuropathological study of a case of autistic syndrome with severe mental retardation. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38(3): 203-11.

- Gupta SK, Ratnam BV. Cerebral perfusion abnormalities in children with autism and mental retardation: a segmental quantitative SPECT study. *Indian Pediatr.* 2009; 46:161-4.
- Gurney JG, Fritz MS, Ness KK, Sievers P, Newschaffer CJ, Shapiro EG. Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157(7): 622-7.
- Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb Cortex.* 2006; 16: 1276-82.
- Hamilton AF. Goals, intentions and mental states: challenges for theories of autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009; 50(8): 881-92.
- Hampson DR, Blatt GJ. Autism spectrum disorders and neuropathology of the cerebellum. *Front Neurosci.* 2015; 9: 420.
- Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev.* 2007; 29(8): 486-90.
- Harada M, Taki MM, Nose A, Kubo H, Mori K, Nishitani H, et al. Non-invasive evaluation of the GABAergic/glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 tesla instrument. *J Autism Dev Disord.* 2011 Apr;41(4):447-54.
- Hardan AY, Jou RJ, Keshavan MS, Varma R, Minshew NJ. Increased frontal cortical folding in autism: a preliminary MRI study. *Psychiatry Res.* 2004 Sep 15;131(3):263-8.
- Hardan AY, Muddasani S, Vemulapalli M, Keshavan MS, Minshew NJ. An MRI study of increased cortical thickness in autism. *Am J Psychiatry.* 2006; 163:1290-2.
- Hardan AY, Minshew NJ, Melhem NM, Srihari S, Jo B, Bansal R, et al. An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism. *Psychiatry Res.* 2008; 163: 97-105.
- Hardan AY, Pabalan M, Gupta N, Bansal R, Melhem NM, Fedorov S, et al. Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res.* 2009a; 174: 57-61.
- Hardan AY, Libove RA, Keshavan MS, Melhem NM, Minshew NJ. A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism. *Biol Psychiatry.* 2009b; 66(4):320-6.
- 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: 54-68.
- Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H. Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol.* 2000; 23 (5): 416-20.

- Haueisen J, Funke M, Güllmar D, Eichardt R. Tangential and radial epileptic spike activity: different sensitivity in EEG and MEG. *J Clin Neurophysiol.* 2012 Aug;29(4):327-32.
- 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; 62:1366-76.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, LiCalzi EM, Cartwright C, Hollander E. Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 1252-63.
- Heers M, Rampp S, Stefan H, Urbach H, Elger CE, von Lehe M, et al. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult peri-insular epilepsy. *Seizure.* 2012 Mar;21(2):128-33.
- Heller T. Über Dementia infantilis: Verblödungsprozess im Kindesalter. *Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung jugendlichen Schwachsinn.* 1908; 2: 17-28.
- Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, et al. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol* 2002; 52: 588-96.
- Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, et al. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain.* 2005 Jan;128(Pt 1):213-26.
- Hernan AE, Alexander A, Jenks KR, Barry J, Lenck-Santini PP, Isaeva E, et al. Focal epileptiform activity in the prefrontal cortex is associated with long-term attention and sociability deficits. *Neurobiol Dis.* 2014; 63:25-34.
- Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y et al. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: Power analysis with child-sized magnetoencephalography. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015; 69: 153–160.
- Hisaoka S, Harada M, Nishitani H, Mori K. Regional magnetic resonance spectroscopy of the brain in autistic individuals. *Neuroradiology.* 2001; 43: 496-8.
- Hof PR, Knabe R, Bovier P, Bouras C. Neuropathological observations in a case of autism presenting with self-injury behaviour. *Acta Neuropathol.* 1991; 82(4): 321-6.
- Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav.* 2006 May;8(3):504-15.
- Holmes GL, Tian C, Hernan AE, Flynn S, Camp D, Barry J. Alterations in sociability and functional brain connectivity caused by early-life seizures are prevented by bumetanide. *Neurobiol Dis.* 2015; 77:204-19.

- Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y. Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry*. 1996; 169(2): 228-35.
- Hoshino Y, Kumashiro H, Yashima Y, Tachibana R, Watanabe M. The epidemiological study of autism in Fukushima-ken. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1982; 36(2): 115-24.
- Hoshino Y, Kaneko M, Yashima Y, Kumashiro H, Volkmar FR, Cohen DJ. Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1987; 41(2):237-45.
- Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:209–13.
- Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008; 29(4):405-9.
- Hu X, Dong J, Wang X, Wu T, Yang L, Lu X. Localization of epileptic foci in Children with childhood absence epilepsy by magnetoencephalography combined with synthetic aperture magnetometry. *J Biomed Res*. 2011 Jul;25(4):259-65.
- Hubl D, Bölte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, et al. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology*. 2003; 61:1232-7.
- Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci*. 2005; 36: 15-20.
- Hull JV, Jacokes ZJ, Torgerson CM, Irimia A, Van Horn JD. Resting-State Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Review. *Front Psychiatry*. 2017 Jan 4;7:205.
- Humphreys K, Hasson U, Avidan G, Minshew N, Behrmann M. Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. *Autism Res*. 2008; 1: 52-63.
- Hunold A, Haueisen J, Ahtam B, Doshi C, Harini C, Camposano S, et al. Localization of the epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex: a pediatric case report. *Front Hum Neurosci*. 2014 Mar 26;8:175.
- Hunold A, Funke ME, Eichardt R, Stenroos M, Haueisen J. EEG and MEG: sensitivity to epileptic spike activity as function of source orientation and depth. *Physiol Meas*. 2016 Jul;37(7):1146-62.
- Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res*. 2010; 1309: 83-94.
- Hyde KL, Samson F, Evans AC, Mottron L. Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical



- thickness analysis and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp.* 2010; 31(4):556-66.
- Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(12): 942-51.
- Idowu OE, Soyemi S, Atobatele K. Morphometry, asymmetry and variations of the sylvian fissure and sulci bordering and within the pars triangularis and pars operculum: an autopsy study. *J Clin Diagn Res.* 2014 Nov;8(11):AC11-4.
- Idring S, Rai D, Dal H, Dalman C, Sturm H, Zander E, et al. Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity. *PLoS One.* 2012; 7 (7):e41280.
- Iida K, Otsubo H, Mohamed IS, Okuda C, Ochi A, Weiss SK, et al. Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2005 Sep;46(9):1510-7.
- Isler JR, Martien KM, Grieve PG, Stark RI, Herbert MR. Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121: 2035-43.
- Ismail MM, Keynton RS, Mostapha MM, ElTanboly AH, Casanova MF, Gimel'farb GL, et al. Studying Autism Spectrum Disorder with Structural and Diffusion Magnetic Resonance Imaging: A Survey. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:211.
- Ito H, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Hori A, Kagami S, et al. Findings of brain 99mTc-ECD SPECT in high-functioning autism--3-dimensional stereotactic ROI template analysis of brain SPECT. *J Med Invest.* 2005; 52: 49-56.
- Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagyu K, Takahashi Y, Ueda Y, et al. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev.* 2015 Feb;37(2):237-42.
- Iwasaki M, Nakasato N, Shamoto H, Yoshimoto T. Focal magnetoencephalographic spikes in the superior temporal plane undetected by scalp EEG. *J Clin Neurosci.* 2003 Mar;10(2):236-8.
- Iwasaki M, Pestana E, Burgess RC, Lüders HO, Shamoto H, Nakasato N. Detection of epileptiform activity by human interpreters: blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia.* 2005 Jan;46(1):59-68.
- Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):108-14.
- Jick H, Kaye JA. Epidemiology and possible causes of autism. *Pharmacotherapy.* 2003; 23(12):1524-30.

- Jones TB, Bandettini PA, Kenworthy L, Case LK, Milleville SC, Martin A, et al. Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder. *Neuroimage*. 2010; 49: 401-14.
- Joseph RM, Fricker Z, Fenoglio A, Lindgren KA, Knaus TA, Tager-Flusberg H. Structural asymmetries of language-related gray and white matter and their relationship to language function in young children with ASD. *Brain Imaging Behav*. 2014 Mar;8(1):60-72.
- Jou RJ, Minshew NJ, Melhem NM, Keshavan MS, Hardan AY. Brainstem volumetric alterations in children with autism. *Psychol Med*. 2009; 39:1347-54.
- Jou RJ, Minshew NJ, Keshavan MS, Hardan AY. Cortical gyrification in autistic and Asperger disorders: a preliminary magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol*. 2010; 25:1462-7.
- Jou RJ, Jackowski AP, Papademetris X, Rajeevan N, Staib LH, Volkmar FR. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorders: preliminary evidence of abnormal neural connectivity. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011a; 45: 153-62.
- Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011b; 32: 1607-13.
- Jumah F, Ghannam M, Jaber M, Adeeb N, Tubbs RS. Neuroanatomical variation in autism spectrum disorder: A comprehensive review. *Clin Anat*. 2016; 29(4): 454–465.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004; 127: 1811-21.
- 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*. 2007; 17: 951-61.
- Kadesjö B, Gillberg C, Hagberg B. Brief report: autism and Asperger syndrome in seven –year-old children: a total population study. *J Autism Dev Disord*. 1999; 29(4): 327-31.
- Kaiboriboon K, Nagarajan S, Mantle M, Kirsch HE. Interictal MEG/MSI in intractable mesial temporal lobe epilepsy: spike yield and characterization. *Clin Neurophysiol*. 2010 Mar;121(3):325-31.
- Kakisaka Y, Iwasaki M, Alexopoulos AV, Enatsu R, Jin K, Wang ZI, et al. Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Nov;102(1-2):71-7.

- Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006; 129: 2484-93.
- Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(3):198-206.
- Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Atypical frontal-posterior synchronization of theory of mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*. 2009; 4: 135-52.
- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943; 2: 217-50.
- Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *J Autism Child Schizophr*. 1971; 1(2):119-45.
- Kasai K, Hashimoto O, Kawakubo Y, Yumoto M, Kamio S, Itoh K, et al. Delayed automatic detection of change in speech sounds in adults with autism: a magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1655-64.
- Kates WR, Ikuta I, Burnette CP. Gyrfication patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. *Autism Res*. 2009; 2:267-78.
- Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, et al. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol*. 2003; 18: 463-70.
- Kawasaki Y, Shimizu Y, Sasaki H. Epilepsy in autistic children: cases of monozygotic autistic twin with EEG abnormality. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1990; 44(2):358-9.
- Kawasaki Y, Shinomiya M, Takayanagi M, Niwa S. Paroxysmal EEG abnormalities and epilepsy in pervasive developmental disorders: follow-up study until adolescence and beyond. *Brain Dev*. 2010; 32(9):769-75.
- Kaya M, Karasalihoglu S, Ustun F, Gultekin A, Cermik TF, Fazlioglu Y, et al. The relationship between <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT and the scores of real life rating scale in autistic children. *Brain Dev*. 2002; 24 (2): 77-81.
- Ke X, Tang T, Hong S, Hang Y, Zou B, Li H, et al. White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res*. 2009; 1265: 171-7.
- Keary CJ, Minshew NJ, Bansal R, Goradia D, Fedorov S, Keshavan MS, et al. Corpus callosum volume and neurocognition in autism. *J Autism Dev Disord*. 2009; 39: 834-41.
- Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*. 2007; 18: 23-7.
- Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol Clin*. 1993; 11(1): 175-87.

- Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; 57(7): 645-52.
- Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 8275-80.
- Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage.* 2008; 39: 1877-85.
- Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y et al. Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage Clin.* 2013a; 2: 394–401.
- Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K et al. A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Sci. Rep.* 2013b; 3: 1139.
- Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H et al. Reduced longrange functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2015; 10: 248–254.
- Kikuchi M, Yoshimura Y, Mutou K, Minabe Y. Magnetoencephalography in the study of children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016; 70(2):74-88.
- Kim H, Lim BC, Jeong W, Kim JS, Chae JH, Kim KJ, et al. Magnetoencephalography in pediatric lesional epilepsy surgery. *J Korean Med Sci.* 2012 Jun;27(6):668-73.
- Kim H, Chung CK, Hwang H. Magnetoencephalography in pediatric epilepsy. *Korean J Pediatr.* 2013a Oct;56(10):431-8.
- Kim H, Kankirawatana P, Killen J, Harrison A, Oh A, Rozzelle C, et al. Magnetic source imaging (MSI) in children with neocortical epilepsy: surgical outcome association with 3D post-resection analysis. *Epilepsy Res.* 2013b Sep;106(1-2):164-72.
- Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia.* 2006; 47: 394-8.
- Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(9):904-12.
- King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol.* 2009; 38(5): 1224-34.
- Kleinhans NM, Schweinsburg BC, Cohen DN, Müller RA, Courchesne E. N-acetyl aspartate in autism spectrum disorders: regional effects and relationship to fMRI activation. *Brain Res.* 2007; 1162: 85-97.
- Kleinhans NM, Müller RA, Cohen DN, Courchesne E. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2008; 1221: 115-25.

- Kleinhans NM, Johnson LC, Richards T, Mahurin R, Greenson J, Dawson G, et al. Reduced neural habituation in the amygdala and social impairments in autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(4): 467-75.
- Kleinhans NM, Richards T, Johnson LC, Weaver KE, Greenson J, Dawson G, et al. fMRI evidence of neural abnormalities in the subcortical face processing system in ASD. *Neuroimage*. 2011; 54: 697-704.
- Knake S, Halgren E, Shiraishi H, Hara K, Hamer HM, Grant PE, et al. The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2006 Apr;69(1):80-6.
- Knaus TA, Silver AM, Lindgren KA, Hadjikhani N, Tager-Flusberg H. fMRI activation during a language task in adolescents with ASD. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008 Nov;14(6):967-79.
- Knaus TA, Silver AM, Dominick KC, Schuring MD, Shaffer N, Lindgren KA, et al. Age-Related Changes in the Anatomy of Language Regions in Autism Spectrum Disorder. *Brain Imaging Behav*. 2009 Mar 1;3(1):51-63.
- Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J, et al. Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study. *Brain Lang*. 2010 Feb;112(2):113-20.
- Knaus TA, Tager-Flusberg H, Mock J, Dauterive R, Foundas AL. Prefrontal and occipital asymmetry and volume in boys with autism spectrum disorder. *Cogn Behav Neurol*. 2012 Dec;25(4):186-94.
- Knowlton RC, Laxer KD, Aminoff MJ, Roberts TP, Wong ST, Rowley HA. Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy. *Ann Neurol*. 1997 Oct;42(4):622-31.
- Kobayashi R, Murata T. Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:296–303.
- König MW, Mahmoud MA, Fujiwara H, Hemasilpin N, Lee KH, Rose DF. Influence of anesthetic management on quality of magnetoencephalography scan data in pediatric patients: a case series. *Paediatr Anaesth*. 2009 May;19(5):507-12.
- Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, et al. Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*. 2010; 50: 1357-63.
- Koshino H, Carpenter PA, Minshew NJ, Cherkassky VL, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*. 2005; 24: 810-21.
- 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*. 2008; 18: 289-300.

- Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 1980 Jul;21(3):221-9.
- Kubota M, Nakura M, Hirose H, Kimura I, Sakakihara Y. A magnetoencephalographic study of negative myoclonus in a patient with atypical benign partial epilepsy. *Seizure*. 2005 Jan;14(1):28-32.
- Kumar A, Sundaram SK, Sivaswamy L, Behen ME, Makki MI, Ager J, et al. Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*. 2010; 20: 2103-13.
- Kwon H, Ow AW, Pedatella KE, Lotspeich LJ, Reiss AL. Voxel-based morphometry elucidates structural neuroanatomy of high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):760-4.
- Kylliäinen A, Braeutigam S, Hietanen JK, Swithenby SJ, Bailey AJ. Face- and gaze-sensitive neural responses in children with autism: A magnetoencephalographic study. *Eur J Neurosci*. 2006; 24: 2679–2690.
- Lado FA, Rubboli G, Capovilla G, Avanzini G, Moshé SL. Pathophysiology of epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013 Nov;54 Suppl 8:6-13.
- Lai MC, Lombardo MV, Ecker C, Chakrabarti B, Suckling J, Bullmore ET, et al. Neuroanatomy of Individual Differences in Language in Adult Males with Autism. *Cereb Cortex*. 2015 Oct;25(10):3613-28.
- Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo S, Coon H, et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(2): 282-90.
- Langen M, Leemans A, Johnston P, Ecker C, Daly E, Murphy CM, et al. Fronto-striatal circuitry and inhibitory control in autism: Findings from diffusion tensor imaging tractography. *Cortex*. 2012; 48(2): 183-93.
- Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, De Azevedo LC. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121(2): 145-52.
- Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, deAzevedo LC. Reduced interhemispheric connectivity in childhood autism detected by electroencephalographic photic driving coherence. *J Autism Dev Disord*. 2015; 45(2):537-47.
- Lee H, Kang HC, Kim SW, Kim YK, Chung HJ. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr*. 2011; 54(1):22-8.
- Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, Lazar M, DuBray MB, Chung MK, et al. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett*. 2007; 424: 127-32.

- Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, et al. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 2002; 125: 1483-95.
- Leighton J, Bird G, Charman T, Heyes C. Weak imitative performance is not due to a functional ‘mirroring’ deficit in adults with autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 1041-9.
- Leijten FS, Huiskamp GJ, Hilgersom I, Van Huffelen AC. High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2003 Jul-Aug;20(4):227-38.
- Lenti C. Autism and epilepsy: organic connections? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992; 31(2):370.
- Leung RC, Ye AX, Wong SM, Taylor MJ, Doesburg SM. Reduced beta connectivity during emotional face processing in adolescents with autism. *Mol Autism*. 2014; 5: 51.
- Leung RC, Pang EW, Cassel D, Brian JA, Smith ML, Taylor MJ. Early neural activation during facial affect processing in adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage Clin*. 2015; 7: 203–212.
- Léveillé C, Barbeau EB, Bolduc C, Limoges E, Berthiaume C, Chevrier E, et al. Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*. 2010; 3: 280-5.
- Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, et al. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex*. 2003a; 13(7):728-35.
- Levitt JG, O'Neill J, Blanton RE, Smalley S, Fadale D, McCracken JT, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the brain in childhood autism. *Biol Psychiatry*. 2003b; 54(12): 1355-66.
- Levy SE, Giarelli E, Lee LC, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr*. 2010; 31(4): 267-75.
- Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 1999; 104: 405-18.
- Lin YY, Shih YH, Hsieh JC, Yu HY, Yiu CH, Wong TT, et al. Magnetoencephalographic yield of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Comparison with scalp EEG recordings. *Neuroimage*. 2003 Jul;19(3):1115-26.
- Lo YC, Soong WT, Gau SS, Wu YY, Lai MC, Yeh FC, et al. The loss of asymmetry and reduced interhemispheric connectivity in adolescents with autism: a study using diffusion spectrum imaging tractography. *Psychiatry Res*. 2011; 192: 60-6.
- Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Sadek SA, Pasco G, Wheelwright SJ, et al. Atypical neural self-representation in autism. *Brain*. 2010; 133: 611-24.

- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism diagnostic interview-revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659–85.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 2000 Jun;30(3):205-23.
- Lotspeich LJ, Kwon H, Schumann CM, Fryer SL, Goodlin-Jones BL, Buonocore MH, et al. Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(3):291-8.
- Lotter V. Epidemiology of autistic condition in young children. I. Prevalence. *Soc Psychiatry*. 1966; 1: 124-37.
- Lu ST, Kajola M, Joutsiniemi SL, Knuutila J, Hari R. Generator sites of spontaneous MEG activity during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82:182-96.
- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The changing epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017; 38: 81-102.
- Machado MG, Oliveira HA, Cicolotti R, Santos CA, de Oliveira EF, Donald RM, et al. Anatomical and functional abnormalities of central nervous system in autistic disorder: a MRI and SPECT study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 957-61.
- Macintosh K, Dissanayake C. A comparative study of the spontaneous social interactions of children with high-functioning autism and children with Asperger's disorder. *Autism*. 2006 Mar;10(2):199-220.
- Mak-Fan KM, Taylor MJ, Roberts W, Lerch JP. Measures of cortical grey matter structure and development in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(3):419-27.
- Maldonado A, García L, Resino MC, Domínguez ML, Muñoz JA, Otero C. Imagen metabólica por tomografía por emisión de positrones usando [18F]-fluorodeoxiglucosa en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol*. 2004; 38 (Sup11): S24-27.
- Malmivuo J Comparison of the properties of EEG and MEG in detecting the electric activity of the brain. *Brain Topogr*. 2012 Jan;25(1):1-19.
- Mandy W, Charman T, Gilmour J, Skuse D. Toward specifying pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Autism Res*. 2011; 4(2):121-31.
- Manjaly ZM, Bruning N, Neufang S, Stephan KE, Brieber S, Marshall JC, et al. Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *Neuroimage*. 2007; 35: 283-91.



- Marco EJ, Khatibi K, Hill SS, Siegel B, Arroyo MS, Dowling AF, et al. Children with autism show reduced somatosensory response: An MEG study. *Autism Res.* 2012; 5: 340–351.
- Martineau J, Andersson F, Barthélémy C, Cottier JP, Destrieux C. Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Res.* 2010 Mar 12;1320:168-75.
- Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia.* 2008; 46: 269-80.
- Mathewson KJ, Jetha MK, Drmic IE, Bryson SE, Goldberg JO, Schmidt LA. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123: 1798-809.
- Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Goto T, Sanefuji W, Yamamoto T, Sakai S, et al. Differential responses of primary auditory cortex in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity. *Neuroreport.* 2012; 23: 113–118.
- Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Sugata H, Hirata M, Hanaie R, Nagatani F, et al. Progressively increased M50 responses to repeated sounds in autism spectrum disorder with auditory hypersensitivity: A magnetoencephalographic study. *PLoS ONE.* 2014; 9: e102599.
- McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley HD, van Amelsvoort T, Suckling J, et al. Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain.* 2002; 127:1594-606.
- 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* 2005; 128: 268-76.
- McAlonan GM, Suckling J, Wong N, Cheung V, Lienenkaemper N, Cheung C, et al. Distinct patterns of grey matter abnormality in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008 Dec;49(12):1287-95.
- McAlonan GM, Cheung C, Cheung V, Wong N, Suckling J, Chua SE. Differential effects on white-matter systems in high-functioning autism and Asperger's syndrome. *Psychol Med.* 2009 Nov;39(11):1885-93.
- Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, et al. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A.* 2005 Jun 1;135(2):171-80.
- Milne E, Scope A, Pascalis O, Buckley D, Makeig S. Independent component analysis reveals atypical electroencephalographic activity during visual perception in individuals with autism. *Biol Psychiatry.* 2009; 65: 22-30.
- Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23: 124-30.

- Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, Dahl BC, Müller RA. Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res.* 2006; 1104: 160-74.
- Mohamed IS, Gibbs SA, Robert M, Bouthillier A, Leroux JM, Khoa Nguyen D. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Nov;54(11):1950-9.
- Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng SJ, Carrasco M, Risi S, et al. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage.* 2009; 47: 764-72.
- Monk CS, Weng SJ, Wiggins JL, Kurapati N, Louro HM, Carrasco M, et al. Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2010; 35: 105-14.
- Montiel-Nava C, Peña JA. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism.* 2008; 12(2): 191-202.
- Mori K, Hashimoto T, Harada M, Yoneda Y, Shimakawa S, Fujii E, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the autistic brain. *No To Hattatsu.* 2001; 33: 329-35.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain.* 1995 Dec;118 ( Pt 6):1529-46.
- Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ, Goldberg MC, Caffo B, Pekar JJ, et al. Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain.* 2009; 132: 2413-25.
- Mountz JM, Tolbert LC, Lill DW, Katholi CR, Liu HG. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med.* 1995; 36 (7): 1156-62.
- Müller RA, Chugani DC, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, et al. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett.* 1998 27;245(1):1-4.
- Müller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ, et al. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(1):19-31.
- Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(2): 452-8.
- Muñoz-Yunta JA, Freixas A, Valls Santasusana A, Maldonado A. Estereotipias, trastornos del desarrollo y estudios con neuroimagen. *Rev Neurol.* 1999; 28 (Supl 2): S124-30.

- Muñoz-Yunta JA, Freixas A, Valls Santasusana A, Maldonado A. Epilepsia del desarrollo y estudios mediante tomografía por emisión de positrones cerebral. *Rev Neurol Clin.* 2000; 1: 45- 54.
- Muñoz-Yunta JA, Valls Santasusana A, Torrent Font C, Palau-Baduell M, Martín Muñoz A. Nuevos hallazgos funcionales en los trastornos del desarrollo. *Rev Neurol Clin.* 2001; 2(1): 193- 202.
- Muñoz-Yunta JA, Salvadó B, Ortiz-Alonso T, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol.* 2003; 36 (Supl 1): S61-7.
- Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 626–634.
- Munson J, Dawson G, Abbott R, Faja S, Webb SJ, Friedman SD, et al. Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 686-93.
- Murias M, Webb SJ, Greenson J, Dawson G. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 270-3.
- Murphy DG, Critchley HD, Schmitz N, McAlonan G, Van Amelsvoort T, Robertson D, et al. Asperger syndrome: a proton magnetic resonance spectroscopy study of brain. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 885-91.
- Nagae LM, Zarnow DM, Blaskey L, Dell J, Khan SY, Qasmieh S, 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 Oct;33(9):1720-5.
- Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol.* 2009; 38(5): 1245-54.
- Newborg J. *Batelle Developmental Inventory.* Itasca: River Publishing; 1989.
- Nicholas JS, Charles JM, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Ann Epidemiol.* 2008; 18(2): 130-6.
- Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM, 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): 1470-89.
- Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, Weber JW, Vles JS. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2006; 8(1):56-70.

- Noonan SK, Haist F, Müller RA. Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res.* 2009; 1262: 48-63.
- Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, Schumann CM, Rivera SM, Amaral DG, et al. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J Neurosci.* 2007;27(43):11725-35.
- Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, Kira R, Shigeto H, Hara T, et al. Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Res.* 2010; 1362: 141-9.
- Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2011; 76(11):981-7.
- Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005; 24: 190-8.
- Oberman LM, Ramachandran VS, Pineda JA. Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia.* 2008; 46: 1558-65.
- Oblak A, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the anterior cingulate cortex in autism. *Autism Res.* 2009 Aug;2(4):205-19.
- O'Brien FM, Page L, O'Gorman RL, Bolton P, Sharma A, Baird G, et al. Maturation of limbic regions in Asperger syndrome: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy and structural magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.* 2010; 184: 77-85.
- Ogawa T, Sugiyama A, Suzuki M, Nakashita Y, Ishiwa S. Hemispheric lateralization of EEG in early infantile autism. *No To Shinkei.* 1982; 34: 981-8.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain.* 2000; 123:1838-44.
- Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(10): 726-33.
- Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autistic-like conditions: a population-based study. *Arch Neurol.* 1988; 45: 664-8.
- Oner O, Devrimci-Ozguven H, Oktem F, Yagmurlu B, Baskak B, Munir KM. Proton MR spectroscopy: higher right anterior cingulate N-acetylaspartate/choline ratio in Asperger syndrome compared with healthy controls. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1494-8.

- Oram Cardy JE, Ferrari P, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP. Prominence of M50 auditory evoked response over M100 in childhood and autism. *Neuroreport*. 2004; 15: 1867–1870.
- Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Brian J, Roberts TP. Magnetoencephalography identifies rapid temporal processing deficit in autism and language impairment. *Neuroreport*. 2005a; 16: 329–332.
- Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport*. 2005b; 16: 521–525.
- Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, et al. Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry*. 2007; 62: 1022-9.
- Orekhova EV, Tsetlin MM, Butorina AV, Novikova SI, Gratchev VV, Sokolov PA, et al. Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD). *PLoS ONE*. 2012; 7: e39906.
- Ortiz T, Amo C, Maestú F, Fernández A. Técnicas de imagen en epilepsia: Magnetoencefalografía. En: Sociedad Española de Neurología, editores. *Epilepsia*. Madrid: Ergon; 2003. p. 178-84.
- Ossenblok P, de Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2139-49.
- Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H. Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*. 1999; 41: 517-9.
- Özdemir DF, Karabacak NI, Akkaş B, Akdemir O, Unal F, Senol S. Differences in cerebral blood flow following risperidone treatment in children with autistic disorder. *Turk Psikiyatri Derg*. 2009; 20: 346-56.
- Paetau R, Granström ML, Blomstedt G, Jousmäki V, Korkman M, Liukkonen E. Magnetoencephalography in presurgical evaluation of children with the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 1999 Mar;40(3):326-35.
- Paetau R. Magnetoencephalography in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:51-4.
- Paetau R, Mohamed IS. Magnetoencephalography (MEG) and other neurophysiological investigations. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:461-5.
- Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain*. 2004; 127: 2572-83.
- Pardini M, Garaci FG, Bonzano L, Roccatagliata L, Palmieri MG, Pompili E, et al. White matter reduced streamline coherence in young men with autism and mental retardation. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 1185-90.

- Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 2007; 17(4): 434-47.
- Park HM, Nakasato N, Tominaga T. Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Mar;226(3):207-11.
- Parmeggiani A, Posar A, Antolini C, Scaduto MC, Santucci M, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in patients with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *J Child Neurol.* 2007; 22(10):1198-203.
- Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2010; 32(9): 783-9.
- Parra J, Martínez Castillo E, Iragui VJ. Magnetoencefalografía. En: Gil-Nagel A, Parra J, Iriarte J, Kanner AM, editores. *Manual de electroencefalografía.* 1ªed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 273-85.
- Pataraia E, Simos PG, Castillo EM, Billingsley RL, Sarkari S, Wheless JW, et al. Does magnetoencephalography add to scalp video-EEG as a diagnostic tool in epilepsy surgery? *Neurology.* 2004 Mar 23;62(6):943-8.
- Pataraia E, Feucht M, Lindinger G, Aull-Watschinger S, Baumgartner C. Combined electroencephalography and magnetoencephalography of interictal spikes in benign rolandic epilepsy of childhood. *Clin Neurophysiol.* 2008 Mar;119(3):635-41.
- Patriquin MA, DeRamus T, Libero LE, Laird A, Kana RK. Neuroanatomical and neurofunctional markers of social cognition in autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37(11): 3957-3978.
- Paulini A, Fischer M, Rampp S, Scheler G, Hopfengärtner R, Kaltenhäuser M, et al. Lobar localization information in epilepsy patients: MEG--a useful tool in routine presurgical diagnosis. *Epilepsy Res.* 2007 Sep;76(2-3):124-30.
- Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. *Neuropediatrics.* 2004 Aug;35(4):207-10.
- Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain.* 2005; 128:1038-48.
- Pérez Velazquez JL, Barcelo F, Hung Y et al. Decreased brain coordinated activity in autism spectrum disorders during executive tasks: Reduced long-range synchronization in the fronto-parietal networks. *Int. J. Psychophysiol.* 2009; 73: 341–349.
- Pérez Velazquez JL, Galan RF. Information gain in the brain's resting state: A new perspective on autism. *Front Neuroinform* 2013; 7: 37.
- Perich-Alsina J, Aduna de Paz M, Valls A, Muñoz-Yunta JA. Espectroscopía talámica por resonancia magnética en el autismo. *Rev Neurol.* 2002; 34: S68-S71.

- Pierce K, Müller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform “face area” in autism: evidence from functional MRI. *Brain*. 2001; 124:2059–73.
- Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004; 127(Pt 12): 2703-16.
- Pittau F, Grouiller F, Spinelli L, Seeck M, Michel CM, Vulliemoz S. The role of functional neuroimaging in pre-surgical epilepsy evaluation. *Front Neurol*. 2014 Mar 24;5:31.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35: 530-6.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1051-6.
- Pop-Jordanova N, Zorcec T, Demerdzieva A, Gucev Z. QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlinear Biomed Phys*. 2010; 4(1): 4.
- Poustka L, Jennen-Steinmetz C, Henze R, Vomstein K, Haffner J, Sieltjes B. Fronto-temporal disconnectivity and symptom severity in children with autism spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2012; 13(4): 269-80.
- Ramachandran VS, Oberman LM. Broken mirrors: a theory of autism. *Sci Am*. 2006; 295: 62-9.
- Ramantani G, Boor R, Paetau R, Ille N, Feneberg R, Rupp A, et al. MEG versus EEG: influence of background activity on interictal spike detection. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Dec;23(6):498-508.
- Raymaekers R, Wiersema JR, Roeyers H. EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Res*. 2009; 1304: 113-21.
- Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol*. 1996; 91(1): 117-9.
- Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, et al. Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cereb Cortex*. 2010; 20(6):1332-40.
- Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005; 58:1-9.
- Redcay E, Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2008a; 64: 589-98.

- Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008b; 32(1): 123-42.
- Rice C, Nicholas J, Baio J, Pettygrove S, Lee LC, Van Naarden Braun K, et al. Changes in autism spectrum disorder prevalence in 4 areas of the United States. *Disabil Health J.* 2010; 3(3): 186-201.
- Richard AE, Lajiness-O'Neill RR, Bowyer SM. Impaired prefrontal gamma band synchrony in autism spectrum disorders during gaze cueing. *Neuroreport.* 2013; 24: 894– 897.
- Rippon G, Brock J, Brown C, Boucher J. Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the 'new psychophysiology'. *Int J Psychophysiol.* 2007; 63: 164-72.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, et al. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. *Am J Psychiatry.* 1986; 143(7): 862-6.
- Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. *Am J Psychiatry.* 1989; 146(2): 194-9.
- Riva D, Bulgheroni S, Aquino D, Di Salle F, Savoirdo M, Erbetta A. Basal forebrain involvement in low-functioning autistic children: a voxel-based morphometry study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Sep;32(8):1430-5.
- Rivière A. *Inventario del Espectro Autista (IDEA)*. Fundec; 2002.
- Rizzolatti G, Fabbri-Destro M. Mirror neurons: from discovery to autism. *Exp Brain Res.* 2010; 200: 223-37.
- Roberts TP, Schmidt GL, Egeth M, Blaskey L, Rey MM, Edgar JC, et al. Electrophysiological signatures: magnetoencephalographic studies of the neural correlates of language impairment in autism spectrum disorders. *Int J Psychophysiol* 2008; 68: 149-60.
- Roberts TP, Cannon KM, Tavabi K, Blaskey L, Khan SY, Monroe JF, et al. Auditory magnetic mismatch field latency: A biomarker for language impairment in autism. *Biol Psychiatry.* 2011; 70: 263– 269.
- Roberts TP, Lanza MR, Dell J, Qasmieh S, Hines K, Blaskey L, et al. Maturation differences in thalamocortical white matter microstructure and auditory evoked response latencies in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2013; 1537: 79–85.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol.* 1996; 370(2): 247-61.
- Rodríguez Muñoz FJ. *Síndrome de Asperger. Materiales y aproximación pragmalingüística*. Vol.VI. Valencia: Universitat de València; 2009.



- Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett.* 2002 Aug 16;328(3):237-40.
- Rojas DC, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ. Planum temporale volume in children and adolescents with autism. *J Autism Dev Disord* 2005; 35: 479-86.
- Rojas DC, Peterson E, Winterrowd E, Reite ML, Rogers SJ, Tregellas JR. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry.* 2006; 6:56.
- Rojas DC, Singel D, Steinmetz S, Hepburn S, Brown MS. Decreased left perisylvian GABA concentration in children with autism and unaffected siblings. *Neuroimage.* 2014 Feb 1;86:28-34.
- Rondeau E, Klein LS, Masse A, Bodeau N, Cohen D, Guilé JM. Is pervasive developmental disorder not otherwise specified less stable than autistic disorder? A meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(9):1267-76.
- Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev.* 1995; 17(3):169-74.
- Roulet-Perez E, Deonna T. Autism, epilepsy and EEG epileptiform activity. En: Tuchman R, Rapin I, editores. *Autism: a neurological disorder of early brain development.* 1st ed. London: Mac Keith Press; 2006. p. 174-88.
- Rozendaal YJ, van Luijtelaar G, Ossenblok PP. Spatiotemporal mapping of interictal epileptiform discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsy Res.* 2016 Jan;119:67-76.
- Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2003; 2: 255-67.
- Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr.* 1978; 8(2): 139-61.
- Ruyschaert L, Warreyn P, Wiersema JR, Oostra A, Roeyers H. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2014; 7: 197-206.
- Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ. Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99methyl cysteinate dimmer brain single-photon emission tomography: comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26 (3): 253-9.
- Saemundsen E, Magnússon P, Georgsdóttir I, Egilsson E, Rafnsson V. Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open.* 2013; 3(6). pii: e002748.
- Sahyoun CP, Belliveau JW, Soulières I, Schwartz S, Mody M. Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia.* 2010 Jan;48(1):86-95.

- Saitoh O, Courchesne E, Egaas B, Lincoln AJ, Schreibman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology*. 1995; 45(2): 317-24.
- Sanders JL. Qualitative or quantitative differences between Asperger's disorder and autism? Historical considerations. *J Autism Dev Disord*. 2009 Nov;39(11):1560-7.
- Sansa G, Carlson C, Doyle W, Weiner HL, Bluvstein J, Barr W, et al. Medically refractory epilepsy in autism. *Epilepsia*. 2011; 52(6):1071-5.
- Sasaki M, Nakagawa E, Sugai K, Shimizu Y, Hattori A, Nonoda Y, et al. Brain perfusion SPECT and EEG findings in children with autism spectrum disorders and medically intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2010; 32: 776-82.
- Schain RJ, Yannet H. Infantile autism. An analysis of 50 cases and a consideration of certain relevant neurophysiologic concepts. *J Pediatr*. 1960; 57: 560-7.
- Scheel C, Rotarska-Jagiela A, Schilbach L, Lehnhardt FG, Krug B, Vogeley K, et al. Imaging derived cortical thickness reduction in high-functioning autism: key regions and temporal slope. *Neuroimage*. 2011; 58(2): 391-400.
- Schifter T, Hoffman JM, Hatten HP Jr, Hanson MW, Coleman RE, DeLong GR. Neuroimaging in infantile autism. *J Child Neurol*. 1994; 9 (2): 155-61.
- Schmidt GL, Rey MM, Oram Cardy JE, Roberts TP. Absence of M100 source asymmetry in autism associated with language functioning. *Neuroreport* 2009; 20: 1037– 1041.
- Schmitz N, Rubia K, Daly E, Smith A, Williams S, Murphy DG. Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2006; 59: 7-16.
- Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;10:91–103.
- Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 331-40.
- Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 2005; 23: 125–41.
- Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*. 2004; 24: 6392-401.
- Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry*. 2009; 66: 942-9.

- Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010; 30(12):4419-27.
- Schunke O, Schöttle D, Vettorazzi E, Brandt V, Kahl U, Bäumer T, et al. Mirror me: Imitative responses in adults with autism. *Autism*. 2016; 20(2):134-44.
- Schwartz DP, Badier JM, Bihoué P, Bouliou A. Evaluation of a new MEG-EEG spatio-temporal localization approach using a realistic source model. *Brain Topogr* 1999;11:279-89.
- Schwartz ES, Dlugos DJ, Storm PB, Dell J, Magee R, Flynn TP, et al. Magnetoencephalography for pediatric epilepsy: how we do it. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 May;29(5):832-7.
- Schwartz ES, Edgar JC, Gaetz WC, Roberts TP. Magnetoencephalography. *Pediatr Radiol*. 2010 Jan;40(1):50-8.
- Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism* 2002;6:9–31.
- Seo JH, Holland K, Rose D, Rozhkov L, Fujiwara H, Byars A, et al. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):41-8.
- Shattuck PT. The contribution of diagnostic substitution to the growing administrative prevalence of autism in US special education. *Pediatrics*. 2006; 117(4):1028-37.
- Sheikhani A, Behnam H, Mohammadi MR, Noroozian M, Mohammadi M. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst*. 2012; 36: 957-63.
- Shibasaki H, Ikeda A, Nagamine T. Use of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jul;118(7):1438-48.
- Shiraishi H. Source localization in magnetoencephalography to identify epileptogenic foci. *Brain Dev*. 2011 Mar;33(3):276-81.
- Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, et al. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev*. 2014 Jan;36(1):21-7.
- Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52: 286-95.
- Sivaswamy L, Kumar A, Rajan D, Behen M, Muzik O, Chugani D, et al. A diffusion tensor imaging study of the cerebellar pathways in children with autism spectrum disorder. *J Child Neurol*. 2010; 25:1223-31.

- Small JG. EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol Psychiatry*. 1975; 10(4):385-97.
- Sobel DF, Aung M, Otsubo H, Smith MC. Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(2):301-7.
- Sokol DK, Dunn DW, Edwards-Brown M, Feinberg J. Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in autism: preliminary evidence of elevated choline/creatine ratio. *J Child Neurol*. 2002; 17: 245-9.
- Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, Ravizza S, Cummings N, Ly S, et al. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*. 2009; 47: 2515-26.
- Solso S, Xu R, Proudfoot J, Hagler DJ Jr, Campbell K, Venkatraman V, et al. Diffusion tensor imaging provides evidence of possible axonal overconnectivity in frontal lobes in autism spectrum disorder toddlers. *Biol Psychiatry*. 2016; 79(8): 676-84.
- Soulayrol R, Coranson C. Epilepsy and child psychoses. *Psychiatr Infant*. 1984; 27(2): 355-415.
- Southgate V, Hamilton AF. Unbroken mirrors: challenging a theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 225-9.
- Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Dager SR. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002; 59: 184-92.
- Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland adaptive behavior scales. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1984.
- Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2009; 65(6):599-606.
- Spengler S, Brass M, Kühn S, Schütz-Bosbach S. Minimizing motor mimicry by myself: self-focus enhances online action-control mechanisms during motor contagion. *Conscious Cogn*. 2010; 19(1):98-106.
- Spitz RA. Hospitalism; an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child*. 1945; 1: 53-74.
- Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry*. 2008; 23: 289-99.
- Starkstein SE, Vazquez S, Vrancic D, Nanclares V, Manes F, Piven J, et al. SPECT findings in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000; 12 (3): 370-5.

- Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C, et al. Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain*. 2003 Nov;126(Pt 11):2396-405.
- Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb;20(2):172-7.
- Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol*. 2011; 25(6):963-88.
- Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Fender D, Simensen RJ. Autism and macrocephaly. *Lancet*. 1997; 349(9067): 1744-5.
- Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M, et al. Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118: 1842-54.
- Stroganova TA, Orekhova EV, Prokofyev AO, Tsetlin MM, Gratchev VV, Morozov AA, et al. High-frequency oscillatory response to illusory contour in typically developing boys and boys with autism spectrum disorders. *Cortex*. 2012; 48: 701-17.
- Sugiyama T. Epidemiología del autismo y los trastornos relacionados. En: Fejerman N, Arroyo HA, Massaro ME, Ruggieri VL, editores. *Autismo infantil y otros trastornos del desarrollo*. Buenos Aires: Editorial Paidós; 1994. p. 51- 69.
- Sun L, Grützner C, Bölte S, Wibrál M, Tozman T, Schlitt S, et al. Impaired gamma-band activity during perceptual organization in adults with autism spectrum disorders: evidence for dysfunctional network activity in frontal-posterior cortices. *J Neurosci*. 2012; 32: 9563-73.
- Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*. 2008; 18(11): 2659-65.
- Sutton SK, Burnette CP, Mundy PC, Meyer J, Vaughan A, Sanders C, et al. Resting cortical brain activity and social behavior in higher functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005; 46: 211-22.
- Takeuchi M, Harada M, Matsuzaki K, Nishitani H, Mori K. Difference of signal change by a language task on autistic patients using functional MRI. *J Med Invest* 2004; 5: 59-62.
- Tan GC, Doke TF, Ashburner J, Wood NW, Frackowiak RS. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage*. 2010; 53:1030-42.
- Tecchio F, Benassi F, Zappasodi F, Gialloreti LE, Palermo M, Seri S, et al. Auditory sensory processing in autism: A magnetoencephalographic study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 647-654.

- Tesink CM, Buitelaar JK, Petersson KM, van der Gaag RJ, Kan CC, Tendolkar I, et al. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. *Brain*. 2009 Jul;132(Pt 7):1941-52.
- Thakkar KN, Polli FE, Joseph RM, Tuch DS, Hadjikhani N, Barton JJ, et al. Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain*. 2008; 131: 2464-78.
- Thomas C, Humphreys K, Jung KJ, Minshew N, Behrmann M. The anatomy of the callosal and visual-association pathways in high-functioning autism: a DTI tractography study. *Cortex*. 2011; 47: 863-73.
- Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsias*. Barcelona: Ediciones Mayo; 2005.
- Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2012; 7: e39127.
- Toal F, Daly EM, Page L, Deeley Q, Hallahan B, Bloemen O, et al. Clinical and anatomical heterogeneity in autistic spectrum disorder: a structural MRI study. *Psychol Med*. 2010 Jul;40(7):1171-81.
- Tovar-Spinoza ZS, Ochi A, Rutka JT, Go C, Otsubo H. The role of magnetoencephalography in epilepsy surgery. *Neurosurg Focus*. 2008 Sep;25(3):E16.
- Trauner DA. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav*. 2015; 47:163-6.
- Treffert DA. Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry*. 1970; 22(5): 431-8.
- Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics*. 1991; 88 (6):1219-25.
- Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99:560-6.
- Turner KC, Frost L, Linsenbardt D, McIlroy JR, Müller RA. Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behav Brain Funct*. 2006; 2: 34.
- Vara AS, Pang EW, Doyle-Thomas KA, Vidal J, Taylor MJ, Anagnostou E. Is inhibitory control a 'no-go' in adolescents with autism spectrum disorder? *Mol Autism* 2014; 5: 6.
- Vasconcelos MM, Brito AR, Domingues RC, da Cruz LC Jr, Gasparetto EL, Werner J Jr, Gonçalves JP. Proton magnetic resonance spectroscopy in school-aged autistic children. *J Neuroimaging*. 2008; 18: 288-95.

- Verly M, Verhoeven J, Zink I, Mantini D, Peeters R, Deprez S, et al. Altered functional connectivity of the language network in ASD: role of classical language areas and cerebellum. *Neuroimage Clin*. 2014 Jan 31;4:374-82.
- Verrotti A, Pizzella V, Madonna L, Franciotti R, Trotta D, Morgese G, et al. Magnetoencephalographic and electroencephalographic evaluation in patients with cryptogenetic partial epilepsy. *Neurophysiol Clin*. 2003 Sep;33(4):174-9.
- Via E, Radua J, Cardoner N, Happé F, Mataix-Cols D. Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Apr;68(4):409-18.
- Vidal CN, Nicolson R, DeVito TJ, Hayashi KM, Geaga JA, Drost DJ, et al. Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:218-25.
- Villalobos ME, Mizuno A, Dahl BC, Kemmotsu N, Müller RA. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*. 2005; 25: 916-25.
- Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One*. 2013; 8:e67797.
- Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29(1):127-9.
- 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): 619-25.
- Wang AT, Lee SS, Sigman M, Dapretto M. Neural basis of irony comprehension in children with autism: the role of prosody and context. *Brain* 2006; 129: 932-43.
- Wang J, Barstein J, Ethridge LE, Mosconi MW, Takarae Y, Sweeney JA. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*. 2013; 5(1): 24.
- Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev*. 2010; 90: 1195-268.
- Wegiel J, Flory M, Kuchna I, Nowicki K, Ma SY, Imaki H, et al. Brain-region specific alterations of the trajectories of neuronal volume growth throughout the lifespan in autism. *Acta Neuropathol Commun*. 2014a; 2: 28.
- Wegiel J, Flory M, Kuchna I, Nowicki K, Ma SY, Imaki H, et al. Stereological study of the neuronal number and volume of 38 brain subdivisions of subjects diagnosed with autism reveals significant alterations restricted to the striatum, amygdala and cerebellum. *Acta Neuropathol Commun*. 2014b; 2: 141.

- Welchew DE, Ashwin C, Berkouk K, Salvador R, Suckling J, Baron-Cohen S, et al. Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 991-8.
- Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*. 2010; 1313: 202-14.
- Wheless JW, Willmore LJ, Breier JJ, Kataki M, Smith JR, King DW, et al. A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery. *Epilepsia* 1999;40:931-41.
- Wicker B, Fonlupt P, Hubert B, Tardif C, Gepner B, Deruelle C. Abnormal cerebral effective connectivity during explicit emotional processing in adults with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2008; 3: 135-43.
- Widjaja E, Shamma A, Vali R, Otsubo H, Ochi A, Snead OC, et al. FDG-PET and magnetoencephalography in presurgical workup of children with localization-related nonlesional epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Apr;54(4):691-9.
- Wilcox J, Tsuang MT, Ledger E, Algeo J, Schnurr T. Brain perfusion in autism varies with age. *Neuropsychobiology*. 2002; 46 (1): 13-6.
- Wilenius J, Medvedovsky M, Gaily E, Metsähonkala L, Mäkelä JP, Paetau A, et al. Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: special focus on patients with no visible MRI lesions. *Epilepsy Res*. 2013 Aug;105(3):337-48.
- Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*. 2006; 91(1): 8-15.
- Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, DeLong GR, Swisher CN. Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behaviour. *Arch Neurol*. 1980; 37(12): 749-53.
- Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, Teale PD, Rogers SJ. Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 192-197.
- Wing L, Yeates SR, Brierley LM, Gould J. The prevalence of early childhood autism: comparison of administrative and epidemiological studies. *Psychol Med*. 1976; 6(1): 89-100.
- Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children. Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*. 1979; 9(1): 11-29.
- Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. 1981a; 11(1): 115-29.
- Wing L. Language, social and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord*. 1981b; 11(1): 31-44.
- Wing L. The autistic spectrum. *Lancet*. 1997; 350(9093): 1761-6.



- Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8(3): 151-61.
- Wong V. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. *J Child Neurol.* 1993; 8 (4):316-22.
- Wong VC, Hui SL. Epidemiological study of autism spectrum disorder in China. *J Child Neurol.* 2008; 23(1): 67-72.
- World Health Organization. *International Classification of Diseases. Tenth Edition.* Geneva: World Health Organization; 1992.
- World Health Organization. *Manual of the International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (Based on the Recommendations of the Eighth Revision Conference, 1965).* Geneva: World Health Organization; 1967.
- World Health Organization. *Manual of the International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975).* Geneva: World Health Organization; 1977.
- Wright B, Alderson-Day B, Prendergast G, Bennett S, Jordan J, Whitton C, et al. Gamma activation in young people with autism spectrum disorders and typically-developing controls when viewing emotions on faces. *PLoS ONE.* 2012; 7: e41326.
- Wu JY, Sutherling WW, Koh S, Salamon N, Jonas R, Yudovin S, et al. Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1270-2.
- Yang DY, Beam D, Pelphrey KA, Abdullahi S, Jou RJ. Cortical morphological markers in children with autism: a structural magnetic resonance imaging study of thickness, area, volume, and gyrification. *Mol Autism.* 2016; 7: 11.
- Yang WH, Jing J, Xiu LJ, Cheng MH, Wang X, Bao P, et al. Regional cerebral blood flow in children with autism spectrum disorders: a quantitative 99mTc-ECD brain SPECT study with statistical parametric mapping evaluation. *Chin Med J (Engl).* 2011; 124: 1362-6.
- Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010; 32(10):791-8.
- Ye AX, Leung RC, Schafer CB, Taylor MJ, Doesburg SM. Atypical resting synchrony in autism spectrum disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 6049–6066.
- Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA.* 2003; 289(1): 49-55.
- Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, et al. Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high functioning autism spectrum disorder: A child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Mol Autism.* 2013; 4: 38.

- Yu KK, Cheung C, Chua SE, McAlonan GM. Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood meta-analysis of MRI studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 Nov;36(6):412-21.
- Zielinski BA, Prigge MB, Nielsen JA, Froehlich AL, Abildskov TJ, Anderson JS, et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain.* 2014; 137: 1799-812.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry.* 2000; 157 (12): 1988-93.
- Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci.* 2006 Jul;29(7):359-66.
- Zwaigenbaum L, Young GS, Stone WL, Dobkins K, Ozonoff S, Brian J, et al. Early head growth in infants at risk of autism: a baby siblings research consortium study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014; 53(10):1053-62.