

Autismo y conectividad neural

Montserrat Palau-Baduell, Berta Salvadó-Salvadó, Mariona Clofent-Torrentó, Antonio Valls-Santasusana

Introducción. Estudios recientes han investigado la conectividad funcional y estructural del cerebro en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA). Los estudios de neuroimagen y electroencefalográficos han encontrado evidencias que sugieren que los patrones de conectividad están alterados en los TEA.

Objetivos. Revisar los trabajos publicados recientemente sobre neuroimagen estructural y funcional, así como los estudios neurofisiológicos, y aportar una síntesis de los avances en investigación sobre la alteración de la conectividad en los TEA.

Desarrollo. Los hallazgos funcionales ponen de manifiesto que los pacientes con TEA tienen déficit en las conexiones de larga distancia (subconectividad), con un déficit más destacado en las conexiones frontoposteriores. Respecto a la conectividad estructural, hay evidencia de alteración en las estructuras de sustancia blanca interhemisféricas. Menos estudios funcionales muestran que los pacientes con TEA también tienen un exceso de conexiones locales (sobreconectividad), pero los hallazgos de los estudios estructurales son bastante más contradictorios.

Conclusiones. Los hallazgos convergentes de anomalías en la conectividad funcional y anomalías en la sustancia blanca en el autismo sugieren que las alteraciones en la conectividad neural y la comunicación entre diferentes regiones cerebrales pueden estar implicadas en los déficits cognitivos y conductuales asociados al autismo.

Palabras clave. Conectividad estructural. Conectividad funcional. Resonancia magnética funcional. Subconectividad. Tensor de difusión. Trastornos del espectro autista.

Introducción

El diagnóstico de los trastornos del espectro autista (TEA), actualmente, se basa en las características conductuales observadas, sin la ayuda de marcadores biológicos.

En las últimas décadas han dominado tres teorías sobre las causas psicológicas del autismo: la teoría de la mente, la teoría del cerebro social y la teoría de la coherencia central débil. Estas hipotéticas justificaciones psicológicas del autismo han sido propuestas para explicar la tríada de alteraciones nucleares de los TEA. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que las causas psicológicas de la tríada de alteraciones conductuales de los TEA tengan características en común a nivel neural. Brock et al [1] argumentan que el desarrollo neural y cognitivo implica un delicado equilibrio entre los procesos de especialización y de integración, y que este proceso de desarrollo fracasa en el autismo, de manera que las unidades de procesamiento de la información especializada en el cerebro están desconectadas unas de las otras. Los autores diferencian entre déficit en la conectividad global e incremento en la conectividad en las redes locales [2].

En los recientes años existe la creciente evidencia de que los pacientes con TEA pueden presentar

alteraciones en la conectividad neural [3,4]. La mayoría de trabajos aboga por la existencia de un déficit de conectividad (subconectividad); sin embargo, también hay estudios que obtienen resultados de un exceso de conectividad (sobreconectividad) [5-7].

Friston [8] define el término conectividad como la correlación temporal entre los datos de la activación de dos áreas cerebrales. Esta medida indica una sincronización sistemática entre áreas, modulada por diversas variables. La sincronización se considera como evidencia de conectividad funcional.

Conceptualmente, se puede diferenciar entre conectividad local en uniones neurales y conectividad a larga distancia entre diferentes regiones cerebrales funcionales. Por otro lado, se puede distinguir conectividad estructural o física asociada a las sinapsis y a los tractos de conectividad funcional o computacional relacionada con la transmisión de información.

La primera referencia sobre el déficit de conectividad funcional en los TEA fue publicada por Horwitz et al en 1988 [9], pero ha sido en los últimos años cuando se ha estudiado con más interés [1-4,10]. En 2004, Just et al [11] describen la 'teoría de subconectividad' (*underconnectivity theory*), argumentando que el autismo es un trastorno cognitivo y neurobiológico asociado a una carencia de funcionalidad del sistema de circuitos, resultando un déficit

Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Infantil, COADI; Barcelona (M. Palau-Baduell, B. Salvadó-Salvadó, M. Clofent-Torrentó). Unitat d'Estudis Funcionals del Sistema Nerviós; Tarragona, España (A. Valls-Santasusana).

Correspondencia:

Dra. Montserrat Palau Baduell. Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Infantil (COADI). Diputació, 297, 3.ª 2.ª. E-08009 Barcelona.

E-mail:

mpalabaduell@gmail.com

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa: 31.01.11.

Cómo citar este artículo:

Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Clofent-Torrentó M, Valls-Santasusana A. Autismo y conectividad neural. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 1): S31-9.

© 2012 Revista de Neurología

de integración neural y cognitiva de la información. Posteriormente, esta teoría ha sido confirmada por distintos grupos de investigación, que han obtenido correlaciones funcionales entre dos regiones cerebrales menores a las esperadas al realizar determinadas tareas [12,13].

Muchos autores consideran que los TEA se asocian a un problema de subconectividad neural; en cambio, otros estiman que el problema es de sobreconectividad. Belmonte et al [5] reconcilian ambas ideas y sugieren que un exceso de conectividad local puede desarrollarse en tándem con un déficit de conectividad a larga distancia, quizás como consecuencia de alteraciones en la eliminación o formación de sinapsis [14].

La subconectividad en los TEA implica que algún aspecto de la función neurológica que depende de la coordinación o integración de regiones cerebrales es susceptible de alterarse, particularmente cuando la demanda funcional de la coordinación es elevada. Este modelo atribuye a las alteraciones nucleares de los TEA un déficit en el procesamiento de integración [11].

La sobreconectividad también se ha relacionado con los hallazgos de hiperespecificidad y déficit de generalización en los TEA, así como con una discriminación superior en determinadas tareas.

Conectividad estructural y funcional

Se distingue entre conectividad estructural y conectividad funcional, aunque es obvio que existe relación entre ambas.

La conectividad estructural se refiere a las conexiones físicas o estructurales (sinápticas) que unen grupos de neuronas, y a sus propiedades biofísicas estructurales asociadas, como fuerza o efectividad sináptica. La conectividad estructural puede explicar cómo están conectadas las neuronas y también cómo se conectan diferentes regiones cerebrales.

La conectividad estructural se mide mediante técnicas de resonancia magnética (RM) estructural, como la imagen de tensor de difusión (DTI). Esta técnica analiza la integridad estructural de los tractos de sustancia blanca en el cerebro. La anisotropía fraccional, detectada mediante DTI, es una medida de la coherencia de la direccionalidad de difusión. La tractografía basada en DTI se puede utilizar para representar tractos de fibras, permitiendo la asociación de trayectorias de fibras para mapeos *in vivo*. Otra técnica, la morfometría basada en vóxel, permite calcular los volúmenes relativos de diferentes áreas cerebrales. Con una resolución espacial mu-

cho mayor, los análisis histológicos pueden localizar conectividad neural microscópicamente.

Aparte de las técnicas anteriores, existen otros estudios sobre correlatos de conectividad microestructural, como la morfología de las neuritas y sinaptogénesis, moléculas señalizadoras (HGF/MET, relina y neurotrofinas), proteínas sinápticas (neuroliginas), así como neurogénesis y gliogénesis.

La conectividad funcional se refiere al grado con el cual la actividad en un área se correlaciona con la actividad de otra área, o la sincronización temporal de activación de dos áreas cerebrales durante la realización de una tarea.

La conectividad funcional se mide mediante técnicas de resonancia magnética funcional (RMf), al analizar las correlaciones entre patrones de activación de vóxeles específicos durante la realización de una tarea. Es una medida de la sincronización de activación entre diferentes regiones cerebrales, y representa una evidencia indirecta de la comunicación o coordinación de procesamiento entre las áreas.

El electroencefalograma (EEG) puede proporcionar índices de conectividad funcional por dos vías: la primera, mediante la amplitud en las bandas de alta frecuencia, particularmente la banda gamma (> 25 Hz), que representa el vínculo entre áreas cerebrales espacialmente diferenciadas. En segundo lugar, la coherencia, que da un índice del grado medio de correlación entre electrodos espacialmente diferenciados.

El modelo de red neural, que puede modelar aspectos estructurales y funcionales, tiene un papel importante en la investigación sobre cómo la alteración de la conectividad puede afectar al subsiguiente desarrollo autístico en gran variedad de escalas espaciotemporales [4,15-17].

Subconectividad en los TEA

Subconectividad funcional

El primer hallazgo descrito por Horwitz et al [9], utilizando tomografía por emisión de positrones, hace referencia a un bajo grado de correlación entre el nivel de actividad metabólica en varias regiones cerebrales activadas, específicamente correlaciones entre áreas frontales y parietales en pacientes adultos con TEA en reposo. Con la misma técnica, Castelli et al [10] observan una reducción de la conectividad funcional entre la corteza extraestriada y el surco temporal superior en la unión temporoparietal, durante la realización de una tarea relacionada con la teoría de la mente en pacientes adultos con TEA.

Numerosos estudios con RMf han identificado subconectividad funcional en redes de media y larga distancia en pacientes con TEA. Asimismo, han hallado varias regiones con déficit de conectividad funcional al realizar distintas tareas.

El hallazgo más consistente es un patrón de déficit de conectividad funcional frontal-posterior. Este patrón se ha obtenido durante la realización de múltiples tareas por parte de los pacientes con TEA. En una tarea de comprensión de frases de distinta complejidad, se describe una conectividad funcional reducida entre las áreas frontales y posteriores implicadas en la comprensión del lenguaje y la memoria de trabajo (área de Broca, área de Wernicke y la corteza prefrontal dorsolateral) [11]. En tareas que requieren la integración del procesamiento espacial y la comprensión del lenguaje, se aprecia una disminución de la conectividad funcional entre las áreas del lenguaje frontales y las regiones del procesamiento espacial parietales [18]. En tareas de memoria de trabajo para caras, existe déficit de conectividad funcional entre las áreas prefrontal inferior izquierda, temporal posterior derecha y circunvolución fusiforme [13,19]. En una tarea de comprensión de un texto en el cual los participantes tienen que hacer inferencias sobre las intenciones de los personajes, se obtiene una reducción de la conectividad funcional entre las áreas frontales y parietales relacionadas con la teoría de la mente, así como entre las áreas del lenguaje frontales y las áreas parietales relacionadas con la teoría de la mente [20]. En una tarea de la torre de Londres existe un descenso de la conectividad funcional entre las áreas frontales y parietales relacionadas con la memoria de trabajo [21]. En una tarea que requiere que los participantes hagan inferencias sobre las intenciones de unas figuras geométricas animadas por ordenador, se observa una baja conectividad funcional entre las áreas frontales y posteriores relacionadas con la teoría de la mente [22]. En una tarea de memoria de trabajo con caracteres alfabéticos, se detalla una disminución de la conectividad funcional entre las áreas frontales y parietales implicadas en la memoria de trabajo [23]. En una tarea de inhibición de la respuesta, existe déficit de la conectividad funcional entre la red de inhibición frontal y el lóbulo parietal inferior (circunvolución cingulada anterior y media, ínsula, regiones premotoras) [24]. En una tarea de reconocimiento de caras, se detecta una conectividad funcional reducida entre la circunvolución fusiforme y la amígdala, así como entre la circunvolución fusiforme y el cingulado posterior [25]. En una tarea de control cognitivo, se determina una disminución de la conectividad funcional entre el sistema ejecutivo

frontal y varias regiones posteriores, incluidas áreas parietales de memoria de trabajo y la corteza visual [26]. En tareas visuomotoras, existe déficit de conectividad funcional entre la corteza visual (área V1) y la corteza frontal inferior [27]. En una tarea de fluidez verbal, se detalla una disminución de la conectividad funcional frontal-posterior [28].

Los estudios anteriores ilustran que el déficit de conectividad funcional abarca una gran variedad de pares de áreas frontales y 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.

También se han especificado hallazgos de subconectividad funcional en pacientes con TEA en reposo, sin realizar ninguna tarea. El estado de reposo permite medir la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales de manera espontánea y natural. La mayoría de estudios en estado de reposo han referido déficit de la conectividad funcional en pares de áreas frontales posteriores (circunvolución frontal superior, corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior y posterior, precúneo y corteza parietal inferior) [29-34]. Estos resultados sugieren que el déficit de conectividad funcional en los pacientes con TEA no depende necesariamente de la realización de tareas cognitivas complejas.

Además del patrón de reducción de conectividad funcional frontal-posterior, también se han detallado hallazgos de déficit de conectividad funcional entre otros pares de áreas distintos, aunque estos resultados son menos consistentes. Se ha observado déficit de conectividad funcional entre la amígdala y las regiones temporal y frontal [35], entre el cingulado anterior y los campos oculares frontales [36], entre las áreas motoras primaria y suplementaria, el cerebelo anterior y el tálamo [37], entre la corteza prefrontal y las cortezas premotora y somatosensorial [38], entre la circunvolución fusiforme y la amígdala, el cingulado posterior y el cíneo [25], y en la circunvolución fusiforme, el lóbulo frontal y la amígdala [39]. En estos estudios, la gran variedad de regiones que pueden intervenir en la extensa gama de tareas dificulta poder definir un patrón específico de subconectividad funcional.

Los trabajos con EEG han aportado datos sobre la reducción de la amplitud de la actividad gamma inducida en respuesta a estímulos específicos, por ejemplo, en respuesta a la mirada directa [40]. En el mismo sentido, trabajos con magnetoencefalografía (MEG) han descrito reducción de la amplitud de la actividad gamma en el hemisferio izquierdo [41]. Al medir la coherencia del EEG y la coherencia de la

MEG, también se obtiene reducción de las coherencias intra- e interhemisféricas [42,43]. Otros estudios con EEG han encontrado coherencia reducida entre áreas frontales y posteriores en la banda alfa [44] y la banda delta [45].

Subconectividad estructural

Los estudios del volumen cerebral total en niños con autismo proporcionan evidencias indirectas de la conectividad estructural atípica en autismo [46, 47]. Redcay y Courchesne realizan un metaanálisis combinando los datos de las medidas del perímetro craneal, la RM y el peso cerebral *post mortem*, obteniendo que un tamaño cerebral normal o reducido al nacer es seguido por una tasa de rápido crecimiento cerebral y luego un cese abrupto de dicho crecimiento entre los 2 y 4 años de edad [48].

Este rápido crecimiento temprano interfiere en la trayectoria del desarrollo normal de la conectividad cortical. De hecho, el periodo de sobrecrecimiento prácticamente coincide con el periodo 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 [6].

Una de las regiones de sustancia blanca más analizadas es el cuerpo calloso, en el cual los estudios de RM estructural (incluida morfometría basada en vóxel) han determinado reducciones de su tamaño, tanto en niños como en adultos con TEA [49-51]. Chung et al [50] confirman que la densidad de sustancia blanca es un índice de conectividad neural, y que los pacientes con autismo presentan menos densidad en el *genu*, *rostrum* y esplenio del cuerpo calloso, debido a una hipoplasia, más que a una atrofia. Vidal et al [52] refieren una reducción significativa del esplenio y del *genu* del cuerpo calloso. Boger-Megiddo et al [53] afirman que el cuerpo calloso es desproporcionadamente pequeño, reflejando una conectividad interhemisférica mermada. En algunos estudios, la disminución hallada es relativa al volumen total del cerebro [52-54], mientras que, en otros trabajos, existe una reducción absoluta del cuerpo calloso independiente del volumen cerebral [55,56]. Mediante estudios con DTI se han determinado reducciones del volumen y disminuciones de la anisotropía fraccional en el cuerpo calloso [57,58].

Abundantes trabajos revelan otras áreas cerebrales que también presentan disminución de la integridad de la sustancia blanca. Estudios con DTI han especificado una reducción del volumen y una disminución de la anisotropía fraccional en la sustancia blanca adyacente a la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada anterior, la unión temporoparietal, la circunvolución temporal superior, la corteza orbitofrontal y estructuras temporales y frontales bilaterales [59-62]. La disminución de la anisotropía fraccional también se evidencia en vías frontotemporales [63], en el fascículo arcuato, que conecta las áreas del lenguaje frontal y posterior [64,65].

Sobreconectividad en los TEA

Sobreconectividad funcional

Un reducido número de estudios ha aportado evidencias de exceso de conectividad funcional a nivel de redes locales, es decir, que la activación funcional en ciertas áreas cerebrales es mayor a la que normalmente se correlaciona en dicha región. Algunos trabajos con RMf han hallado varias regiones funcionalmente sobreconectadas al realizar determinadas tareas. Con frecuencia describen un incremento de la conectividad funcional en pares de áreas subcorticales, por ejemplo, entre el tálamo y varias áreas corticales [66], entre el núcleo caudado y regiones frontales, entre el cingulado y el cíneo [67], entre la amígdala y la circunvolución parahipocámpal [68], y entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial [35]. También se observa incremento de la conectividad funcional entre pares de áreas corticales, por ejemplo, en las circunvoluciones frontal media, occipital media y parietal superior [69].

En tareas de control inhibitorio cognitivo y motor se produce un aumento de la activación en las circunvoluciones frontal orbital e inferior izquierda (tarea *go/no go*), en la ínsula izquierda (tarea de Stroop espacial) y en los lóbulos parietales (tarea SWITCH) [70]. En una tarea de atención visuoespacial, se obtiene sobreactivación en la corteza estriada y la corteza occipital ventral [71], y en tareas visuoespaciales, destaca un incremento de la activación en las cortezas visual primaria y extraestriada [72].

Trabajos con EEG han aportado datos sobre un incremento de la amplitud de la actividad gamma en estado de reposo en regiones centrales y temporales [40,73]. Estos hallazgos se han interpretado como evidencia de un exceso de conectividad en estado de reposo [2,34]. Otros estudios EEG han proporcionado evidencias del incremento de la amplitud de la

actividad gamma en regiones frontales y parietales durante la realización de tareas específicas [74,75]. Al medir la coherencia del EEG y la coherencia de la MEG, se obtiene un incremento de la coherencia en la banda theta, más marcado en pares de electrodos frontales y temporales [44], y en la banda delta [45], así como en áreas parietales [43].

Sobreconectividad estructural

Pocos estudios de RM estructural (incluida la morfometría basada en vóxel) y DTI han hallado un incremento estructural y volumétrico en estructuras de sustancia blanca radial. Se ha sugerido que este exceso de sustancia blanca podría mediatizar la conectividad intrahemisférica local. Como se describe anteriormente, los hallazgos presentados por un número importante de trabajos son inconsistentes con este modelo. Incluso varios estudios obtienen una mezcla de resultados de incremento y disminución de densidades de sustancia blanca en diversas áreas cerebrales [76] y en relación con distintos rangos de edad [62,77-79]. A pesar de las inconsistencias en los hallazgos DTI en los niños con TEA más pequeños, la tendencia general es que en niños mayores y adolescentes predomina un decremento de la integridad de la sustancia blanca en relación con los controles. Este decremento persiste en la edad adulta, posiblemente constituyendo la base biológica de la disminución de conectividad funcional en los pacientes adultos con TEA.

Análisis histológicos *post mortem*

Las evidencias más convincentes a favor de la presencia de sobreconectividad en el autismo las proporcionan los estudios microscópicos a través de los análisis histológicos *post mortem*. Mediante dicha metodología, se ha encontrado un incremento de la densidad de espinas dendríticas en pacientes con TEA en distintos tipos de dendritas pertenecientes a diferentes capas corticales –II, III y V– y en varias regiones corticales –frontal (BA9), temporal (BA21) y parietal (BA7)–. De estos hallazgos destacan dos aspectos: el primero, 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 predominantemente implicadas en mediatizar la interconectividad entre regiones corticales en un mismo hemisferio; en segundo lugar, las diferencias en las capas más profundas (capa V) se encuentran solo en las áreas temporales y no en las regiones frontales y pa-

rietales [80]. Los autores sugieren que las alteraciones en las espinas dendríticas podrían ser el resultado de una poda sináptica incorrecta durante el período posnatal. Esta idea es controvertida, ya que en otros trabajos mediante RM con espectroscopia se obtienen resultados inconsistentes con esta idea.

Otra evidencia microscópica es la presencia de una mayor cantidad de minicolumnas, de menor tamaño y en mayor densidad, en los pacientes con TEA. Algunos autores argumentan que el incremento del número de neuronas en un área determinada induce a un incremento relativamente mayor del número de axones intracorticales locales (corta distancia) en relación con las poblaciones neurales lejanas. Asimismo, la reducción del tamaño y el aumento del número de minicolumnas corticales pueden sugerir un aumento en la formación de conexiones de corta distancia en los lóbulos frontal y temporal. Dicho incremento de la conectividad de corta distancia puede ser la causa o la consecuencia de la pobre conectividad interregional [7,81,82].

Conectividad y conducta

Distintos estudios han establecido correlaciones entre la conectividad funcional y estructural y marcadores conductuales de autismo. Los estudios de neuroimagen muestran evidencias de la relación entre las medidas de conectividad y la conducta.

Conectividad funcional

Diversos estudios han encontrado relación entre las medidas de conectividad funcional y las puntuaciones obtenidas en el *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) [83] y en el *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) [84]. ADOS y ADI-R son herramientas diagnósticas que miden las características conductuales del autismo. Just et al [21] encuentran que pacientes con un nivel de autismo más grave presentan una conectividad funcional frontal-parietal más reducida. Otros estudios muestran que pacientes con TEA con funcionamiento social más pobre tienen un déficit de conectividad funcional entre la circunvolución frontal superior y la corteza cingulada posterior [31,32]. Igualmente, se ha determinado un descenso de la conectividad funcional entre regiones frontales (corteza prefrontal medial y circunvolución frontal superior) y la corteza cingulada posterior en pacientes con TEA con conductas repetitivas más graves [32]. Estos hallazgos sugieren que la alteración de la conectividad funcional frontal-posterior puede relacionarse directamente con

características autísticas más graves en lenguaje, relación social y conductas repetitivas.

Otros trabajos han reseñado la presencia de incrementos de la conectividad funcional entre regiones no frontales y regiones posteriores en pacientes con características autísticas más graves. Este aumento de conectividad funcional entre regiones posteriores puede desarrollarse en algunos pacientes con TEA como compensación a la disminución de conectividad entre áreas frontales y áreas posteriores, con mayor compensación en casos de gran déficit de conectividad frontal-posterior. Adolescentes con TEA que presentan elevada conectividad funcional entre la corteza cingulada posterior y varias regiones, como los lóbulos temporales, la circunvolución parahipocampal derecha y la circunvolución frontal superior en estado de reposo, manifiestan importantes deficiencias en comunicación verbal y no verbal [32]. Asimismo, una alta conectividad funcional entre la corteza cingulada posterior y la circunvolución parahipocampal se asocia con conductas restrictivas y repetitivas más graves [35]. Estas conductas también se asocian a un incremento de la conectividad funcional entre la corteza cingulada anterior y los campos oculares frontales [36].

Conectividad estructural

La disminución de anisotropía fraccional (poca integridad de la sustancia blanca) se relaciona con graves alteraciones en la función social, la comunicación y las conductas repetitivas medidas mediante las puntuaciones del ADI-R. Específicamente, la reducción de anisotropía fraccional en las vías frontoestriado-temporales se correlaciona con un mayor deterioro de las habilidades sociales y comunicativas, mientras que la disminución de anisotropía fraccional en vías más posteriores, incluyendo el esplenio del cuerpo caloso y el cerebelo, se correlaciona con conductas repetitivas más graves [62]. Asimismo, la reducción de anisotropía fraccional en la corteza cingulada anterior se relaciona con conductas repetitivas más graves [85]. La mayoría de hallazgos muestran que el déficit de integridad en los tractos de sustancia blanca se asocia con conductas autísticas más graves, sugiriendo que la alteración en la conectividad estructural puede subyacer a las características conductuales del autismo.

Conclusiones

Los patrones atípicos de conectividad estructural y funcional en los TEA establecen que el autismo no

es un trastorno neurológico localizado en una región cerebral, sino que afecta a muchas partes del cerebro. Los estudios con RMf y EEG encuentran evidencias de subconectividad funcional en conexiones neurales de larga distancia, particularmente un déficit de coordinación entre regiones cerebrales frontales y posteriores; además, estudios con RM estructural y DTI revelan evidencias de subconectividad estructural interhemisférica y un patrón atípico del desarrollo de la sustancia blanca. También existen evidencias, aunque más limitadas, de sobreconectividad funcional en redes locales. Con respecto a la sobreconectividad estructural, las evidencias son considerablemente más contradictorias.

El conocimiento de estos hallazgos puede ser provechoso para desarrollar métodos de intervención con el objetivo de potenciar la comunicación entre regiones cerebrales en pacientes con autismo.

De este modo, la trascendencia del modelo de conectividad del autismo no solo radica en su capacidad para interpretar la sintomatología del trastorno, sino que también puede proporcionar un concepto unificador para reconciliar los múltiples niveles de análisis (genético, bioquímico, neurofisiológico, psicológico) que caracterizan la investigación en el autismo, con las posibles implicaciones para un diagnóstico e intervención más tempranos [2-4].

Bibliografía

1. Brock J, Brown CC, Boucher J, Rippon G. The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol* 2002; 14: 209-24.
2. 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.
3. Schipul SE, Keller TA, Just MA. Inter-regional brain communication and its disturbance in autism. *Front Syst Neurosci* 2011; 5: 10.
4. Wass S. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn* 2011; 75: 18-28.
5. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ. Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 2004; 24: 9228-31.
6. 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* 2005; 15: 225-30.
7. 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* 2005; 23: 153-70.
8. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp* 1994; 2: 56-78.
9. Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol* 1988; 45: 749-55.
10. Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002; 125: 1839-49.
11. 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.
12. Hughes JR. Autism: the first firm finding = underconnectivity? *Epilepsy Behav* 2007; 11: 20-4.
 13. 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.
 14. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 103-11.
 15. 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: 193-202.
 16. Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, Perich-Alsina X, Del Río-Grande D, et al. Estudio comparativo mediante magnetoencefalografía de los trastornos del lenguaje pragmático y los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S111-5.
 17. Palau-Baduell M, Valls-Santasusana A, Salvadó-Salvadó B. Trastornos del espectro autista y ritmo mu. Una nueva perspectiva neurofisiológica. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S141-6.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew NJ, Just MA. Theory of mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia* 2008; 46: 269-80.
 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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: 198-206.
 25. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain* 2008; 131: 1000-12.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 2006; 17: 1687-90.
 30. Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage* 2008; 39: 1877-85.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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: 2703-16.
 40. 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.
 41. 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: 192-7.
 42. Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, Barry RJ. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1002-9.
 43. Pérez-Velázquez JL, Barceló F, Hung Y, Leshchenko Y, Nenadovic V, Belkas J, 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: 341-9.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 2003; 290: 337-44.
 48. 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.
 49. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 935-41.
 50. Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2004; 23: 242-51.
 51. Waiter GD, Williams JH, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. *Neuroimage* 2005; 24: 455-61.

52. 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.
53. Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, Sparks BE, Artru AA, Giedd JN, et al. Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 733-9.
54. 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.
55. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995; 52: 794-801.
56. Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE. An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 470-4.
57. Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport* 2007; 18: 23-7.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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; 48: 86-95.
64. 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.
65. 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.
66. Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, Dahl BC, Müller RA. Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res* 2006; 1104: 160-74.
67. 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.
68. 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.
69. Noonan SK, Haist F, Müller RA. Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res* 2009; 1262: 48-63.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Brown C, Gruber T, Boucher J, Rippon G, Brock J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex* 2005; 41: 364-76.
76. Conturo TE, Williams DL, Smith CD, Gultepe E, Akbudak E, Minshew NJ. Neuronal fiber pathway abnormalities in autism: an initial MRI diffusion tensor tracking study of hippocampofusiform and amygdalo-fusiform pathways. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 933-46.
77. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage* 2007; 37: 40-7.
78. 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.
79. Cheng Y, Chou KH, Chen IY, Fan YT, Decety J, Lin CP. Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage* 2010; 50: 873-82.
80. Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2010; 1309: 83-94.
81. Casanova ME, Trippe J. Radial cytoarchitecture and patterns of cortical connectivity in autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 1433-6.
82. Casanova ME, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58: 428-32.
83. 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; 30: 205-23.
84. 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.
85. 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.

Autism and neural connectivity

Introduction. Recent studies have investigated functional and structural brain connectivity in patients with autism spectrum disorders (ASD). Neuroimaging and electroencephalographic studies have found evidences suggesting that connectivity patterns are altered in ASD.

Aims. To review recent works from structural and functional neuroimaging and neurophysiological studies, and to provide a summary of advances in research implicating disordered connectivity in ASD.

Development. Functional findings reveal that patients with ASD have deficit in long-distance connections (under-connectivity), with a most prominent deficit in fronto-posterior connections. With regard to structural connectivity there is evidence of disruption to inter-hemispheric white matter structures. Less functional studies reveal that patients with ASD also have an excess of local connections (over-connectivity), but findings from structural studies are considerably more inconsistent.

Conclusions. The converging findings of functional connectivity abnormalities and white matter abnormalities in autism suggest that alterations in neural connectivity and the communication between different brain regions may be involved in behavioral and cognitive deficits associated with autism.

Key words. Autism spectrum disorders. Diffusion tensor imaging. Functional connectivity. Functional magnetic resonance imaging. Structural connectivity. Under-connectivity.