

Aspectos neurolingüísticos en los trastornos del espectro autista. Relaciones neuroanatómicas y funcionales

Montserrat Palau-Baduell, Antonio Valls-Santasusana, Berta Salvadó-Salvadó

Introducción y desarrollo. Las alteraciones en el lenguaje y la comunicación son una característica definitoria de los trastornos del espectro autista. Existe una variabilidad significativa en las habilidades lingüísticas en los trastornos del espectro autista. Éstos presentan dificultades en ciertos aspectos del lenguaje, como las funciones semánticas, la sintaxis, la prosodia y la fonología, aunque el déficit más evidente tiene que ver con la función pragmática. Estas dificultades del lenguaje pueden causar serios problemas en la interacción social.

Conclusiones. Las bases neurales subyacentes al fracaso en el desarrollo del lenguaje no se conocen. Diversos estudios de neuroimagen estructural y funcional han identificado alteraciones en las regiones relacionadas con el lenguaje, como diferencias morfológicas en el área de Broca y en el área de Wernicke, así como patrones de lateralización reducida o invertida en la corteza frontal y temporal. También existe una conectividad funcional disminuida entre las regiones anteriores y posteriores del lenguaje.

Palabras clave. Áreas perisilvianas. Lenguaje. Magnetoencefalografía. RM estructural. RM funcional. Trastornos del espectro autista.

Introducción

La alteración cualitativa en la comunicación y el lenguaje es una característica definitoria de los trastornos del espectro autista (TEA), que, junto con la alteración cualitativa en la interacción social recíproca y presencia de patrones de conducta, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, forman la tríada de alteraciones conductuales que caracterizan esta entidad. El trastorno del lenguaje en los TEA está bien documentado en la literatura desde el punto de vista clínico; en cambio, su base neurobiológica todavía no está descifrada. La gravedad del déficit de lenguaje en los TEA presenta un amplio rango de variabilidad. En un extremo estaría la ausencia de lenguaje funcional y en el extremo opuesto la capacidad para desarrollar un lenguaje fluido y gran vocabulario, pasando por un espectro de distintos trastornos del lenguaje. Con menor frecuencia se produce una regresión de las habilidades lingüísticas y la comunicación previamente adquiridas. Incluso en individuos con autismo de alto grado de funcionamiento existen dificultades en la adquisición de una morfología y sintaxis compleja, así como déficit en la pragmática, en el uso del lenguaje, en la prosodia y en el procesamiento semántico.

Rapin y Dunn han descrito dos subtipos de pacientes con autismo en función de sus competencias

lingüísticas: un subtipo engloba los individuos con un desarrollo normal de los componentes fonológico, léxico, sintáctico y morfológico del lenguaje, y otro subtipo abarca los individuos con un déficit del procesamiento fonológico y de vocabulario, además de un trastorno en tareas sintácticas y semánticas en ausencia de déficit articulatorio. Ambos subtipos presentan un déficit pragmático [1,2].

Debido a que la finalidad funcional del lenguaje es mediatizar y facilitar la relación social, el conocimiento de las alteraciones en la organización cerebral subyacente a estos trastornos del lenguaje nos puede aportar más datos para entender las bases neurales de los TEA y los factores relacionados con su gravedad clínica.

Es improbable que el fenotipo conductual de los TEA pueda explicarse por alteraciones en una única región cerebral, estando implicadas varias regiones y sistemas cerebrales. Según diversos autores, las áreas cerebrales disfuncionales en el autismo incluirían, entre otros, la corteza prefrontal, el lóbulo temporal, las áreas perisilvianas, la circunvolución temporal superior, la circunvolución fusiforme, la amígdala y el cerebelo [3]. En ocasiones, estos hallazgos pueden ser controvertidos, principalmente respecto a la localización y la dirección (incremento o reducción) [4]. La inconsistencia de los hallazgos en los diferentes estudios puede explicarse, por una parte, debido a la muestra de estudio (heterogenei-

Servicio de Neurofisiología; Hospital del Mar (M. Palau-Baduell, A. Valls-Santasusana). Centro de Orientación y Asistencia del Desarrollo Infantil (COADI) (B. Salvadó-Salvadó). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Montserrat Palau Baduell. Servicio de Neurofisiología. Hospital del Mar. Pg. Marítim, 25-29. E-08003 Barcelona.

E-mail:

montserratpalau@wanadoo.es

Aceptado tras revisión externa:

08.01.10.

Cómo citar este artículo:

Palau-Baduell M, Valls-Santasusana A, Salvadó-Salvadó B. Aspectos neurolingüísticos en los trastornos del espectro autista. Relaciones neuroanatómicas y funcionales. Rev Neurol 2010; 50 (Supl 3): S69-76.

© 2010 Revista de Neurología

dad de los TEA, variabilidad de los criterios de inclusión/exclusión, diferencias de edad, sexo y coeficiente de inteligencia), así como las características del grupo control, y, por otra parte, por las técnicas o métodos utilizados en la investigación [5].

La presencia de dificultades del lenguaje en los TEA ha llevado a los investigadores a estudiar marcadores estructurales y funcionales en áreas del cerebro clásicamente definidas como áreas del lenguaje [6,7].

El presente trabajo de revisión pretende establecer una relación entre las alteraciones lingüísticas descritas en los TEA y las anomalías neuroanatómicas y funcionales halladas en las áreas cerebrales relacionadas con la función del lenguaje desde la perspectiva de los análisis basados en estudios de neuroimagen.

Estudios estructurales

La mayoría de estudios estructurales con resonancia magnética (RM) en los TEA han utilizado la técnica de la morfometría basada en vóxel (VBM, *voxel-based morphometry*), que mide la concentración local de sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB). En pacientes con TEA, se han encontrado diferencias regionales (incremento y reducción) de SG y SB respecto a los controles, además de diferencias en el patrón cortical de surcos, localizadas principalmente en las regiones frontal y temporal (surco frontal superior y cisura de Silvio), implicadas en funciones de lenguaje, memoria de trabajo y contacto ocular [8].

Estudios con VBM obtuvieron una disminución de la SG en la región frontal, sistema límbico, ganglios basales, tálamo, áreas temporales, áreas parietales y cerebelo [3,5,9-12]. Rojas et al notificaron un incremento de SG en áreas de los lóbulos frontal, temporal, parietal y áreas subcorticales en ambos hemisferios, implicadas en procesos lingüísticos y de interacción social. Estos hallazgos se correlacionaron con las puntuaciones obtenidas en el dominio de relación social y comunicación de la entrevista diagnóstica para autismo (*Autism Diagnostic Interview-Revised*, ADI-R) [13] practicada a los sujetos, y se obtuvieron correlaciones significativas [14]. Desde el punto de vista del desarrollo, el hecho de que estos dos dominios compartan un sustrato anatómico común sugiere que la adquisición de la percepción social y el lenguaje estarían relacionados [15]. Los diferentes hallazgos respecto al incremento o reducción de la SG y SB mediante VBM se indican en las tablas I y II, respectivamente.

McAlonan et al detectaron diferencias en los patrones de SG entre niños con autismo de alto grado de funcionamiento afectos de trastorno del lenguaje y niños con síndrome de Asperger, lo cual sugiere que no comparten un mismo sustrato neurobiológico. Para estos autores, la evolución de la adquisición del lenguaje actuaría como un marcador que permite diferenciar fenotipos cerebrales heterogéneos dentro del espectro autista [16].

Al comparar pacientes con síndrome de Asperger respecto a pacientes autistas, Toal et al hallaron diferencias anatómicas en las áreas del lenguaje (circunvolución temporal superior, circunvolución parietal inferior y circunvolución supramarginal). Únicamente el grupo autista presentó un incremento de la SG en las regiones temporales [17]. Estos resultados coinciden con otros estudios en niños y adolescentes con autismo, los cuales notifican un incremento del volumen de la circunvolución temporal superior y correlacionan estas alteraciones con la función lingüística, debido, posiblemente, a un fallo en la lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo [18,19]. Los niños con autismo también presentaban diferencias de la SG en las cortezas prefrontal y temporoparietal. Estos cambios en la SG explicarían las diferencias en la activación cerebral durante la realización de tareas comunicativas y de interacción social, que tienen lugar en la corteza prefrontal media, circunvolución temporal superior y lóbulo temporal.

Asimismo, se han descrito disminuciones de la SB en el cuerpo caloso y en ambos hemisferios cerebrales (Tabla II). La reducción de la SB en el cuerpo caloso sugiere la existencia de una conectividad interhemisférica alterada en áreas frontales, temporales y occipitales [20]. El déficit de SB afecta principalmente al hemisferio izquierdo (incluyendo circunvolución temporal superior y área de Broca), de manera que el retraso del neurodesarrollo en el autismo afectaría a este hemisferio y, en consecuencia, se explicarían las alteraciones del desarrollo del lenguaje [11,21].

Otra técnica utilizada es la medida del grosor cortical (GC), que proporciona un índice directo de la morfología cortical y refleja la arborización/poda dendrítica en la SG o mielinización en la interfase SG/SB. Chung et al detectaron una reducción del GC en la corteza prefrontal orbital inferior derecha, en el surco temporal superior izquierdo y en la circunvolución temporooccipital izquierda al comparar un grupo de niños con autismo de alto grado de funcionamiento respecto a un grupo control [22]. Estos hallazgos coinciden con las alteraciones descritas en la SG frontotemporal [9,10,12] y en la SB del cuerpo caloso [20].

Tabla I. Hallazgos de incremento y disminución de sustancia gris en áreas cerebrales mediante morfometría basada en vóxel en los trastornos del espectro autista.

Muestra de estudio		Sustancia gris		
		Incremento	Disminución	
Abell et al [9]	15 adultos con SA frente a 15 controles	C. temporal media I e inferior D	C. frontal inferior I, corteza temporooccipital I	
McAlonan et al [11]	21 adultos con SA (18-49 a) frente a 24 controles	No significativo	C. frontal superior D y media, C. cingulada D, cerebelo D	
Waiter et al [10]	16 TEA (CI > 70; 12-20 a) frente a 16 controles	C. frontal inferior, media y superior I, C. frontal media D, C. fusiforme D, C. temporal media I y superior, cíngulo posterior D	Tálamo D	
Boddaert et al [12]	21 niños con autismo (7-15 a) frente a 12 controles (7-15 a)	No significativo	Surco temporal superior	
Mc Alonan et al [3]	17 niños con autismo (CI > 80; 8-14 a) frente a 17 controles	No significativo	C. frontal orbital, C. frontal media e inferior D, C. temporal superior y media I, C. fusiforme D, C. cingulada, núcleo caudado	
Rojas et al [14]	24 pacientes con autismo (7-47 a) frente a 23 controles	C. frontal media, C. precentral I y poscentral D, C. temporal media I, C. fusiforme D, núcleo caudado	Cerebelo	
McAlonan et al [16]	16 niños con SA y 17 niños con AAF (CI > 70; 7-16 a) frente a 55 controles	AAF frente a SA	No significativo	Putamen, tálamo
		AAF frente a controles	No significativo	Lóbulo prefrontal I, C. frontal superior y media I, C. poscentral I
		SA frente a controles	No significativo	C. temporal superior, C. pre y poscentral, región parietal inferior, estriado, tálamo
		AAF + SA frente a controles	No significativo	Corteza prefrontal I, ganglios basales, corteza temporal superior I, regiones parietales posteriores
Toal et al [17]	65 adultos con TEA: 39 con SA (CI 106 ± 15; 32 ± 12 a) y 26 con autismo (CI 84 ± 23; 30 ± 8 a) frente a 33 controles	TEA (autismo + SA) frente a controles	No significativo	C. temporal inferior D y superior, C. fusiforme, cerebelo D
		SA frente a controles	No significativo	C. temporal superior e inferior, C. fusiforme, cerebelo
		Autismo frente a controles	C. cingulada, C. temporal superior D, C. supramarginal, lóbulo parietal inferior	C. temporal superior e inferior, C. fusiforme
		Autismo frente a SA	C. temporal superior D, C. supramarginal, lóbulo parietal inferior	No significativo
Hyde et al [5]	15 jóvenes con autismo y trastorno del lenguaje (CI 104,4 ± 12,6; 14 -33 a) frente a 13 controles	C. frontal media, C. frontal orbital I	C. precentral, C. poscentral D	

a: años; AAF: autismo de alto grado de funcionamiento; C.: circunvolución; CI: cociente intelectual; D: derecho/a; I: izquierdo/a; SA: síndrome de Asperger; TEA: trastornos del espectro autista.

Los pacientes con TEA presentaban diferencias significativas dependientes de la edad en el GC de las áreas temporales, frontales y parietales. Este hecho sugiere que la dismaduración cortical no está restringida solamente a la niñez, sino que se extiende a lo largo de la vida [22-24]. En TEA de adultos se observaron reducciones del GC en la circunvolu-

ción frontal inferior, *pars opercularis*, lóbulo parietal inferior y surco temporal superior [25].

En el campo microestructural, estas diferencias pueden producirse por una neurogénesis atípica, muerte neuronal, producción de tejidos no neuronales (células gliales), poda sináptica o anomalías en la mielina [26]. El incremento del GC y la

Tabla II. Hallazgos de incremento y disminución de sustancia blanca en áreas cerebrales mediante morfometría basada en vóxel en los trastornos del espectro autista.

Muestra de estudio		Sustancia blanca		
		Incremento	Disminución	
McAlonan et al [11]	21 adultos con SA (18-49 a) frente a 24 controles	Ganglios basales, comisura anterior I	Tractos frontales, temporales y occipitales	
Chung et al [20]	16 adolescentes con AAF (16,1 ± 4,5 a) frente a 12 controles (17,1 ± 2,8 a)	No significativo	Cuerpo caloso	
Waiter et al [21]	15 adolescentes con TEA y CI normal (CI: 100,5 ± 22,4; 15,2 ± 2,2 a) frente a 16 controles	No significativo	Cuerpo caloso, C. cingulada, C. frontal media y superior I, C. supramarginal D, C. poscentral, C. temporal inferior, media y superior I, C. parietal superior I, ínsula I, C. occipital inferior I	
Toal et al [17]	65 adultos con TEA: 39 con SA (CI 106 ± 15; 32 ± 12 a) y 26 autismo (CI: 84 ± 23; 30 ± 8 a) frente a 33 controles	TEA (autismo + SA) frente a control	No significativo	C. frontal media y superior I
		SA frente a control	No significativo	Tractos frontoestriados, sistema límbico, cingulado anterior, lóbulo temporal
		Autismo frente a control	No significativo	Región frontoestriada, cuerpo caloso
		Autismo frente a SA	No significativo	Lóbulo frontal medio

a: años; AAF: autismo de alto grado de funcionamiento; C.: circunvolución; CI: cociente intelectual; D: derecho/a; I: izquierdo/a; SA: síndrome de Asperger; TEA: trastornos del espectro autista.

concentración de SG en la corteza prefrontal en el autismo es consecuente con el aumento de minicolumnas y la densidad neuronal [27,28]. La densidad y viabilidad neuronales analizadas a través de los niveles de N-acetil aspartato se ha estudiado mediante RM con espectroscopia, detectándose disminuciones de la concentración de este metabolito en las regiones temporales, frontales, tálamo y complejo hipocampo-amígdala [29-33].

Los hallazgos estructurales son importantes desde el punto de vista funcional, ya que las diferencias de VBM y GC se concentran en áreas cerebrales que desempeñan un papel funcional en las características nucleares del autismo. Existen diferencias regionales de SG en áreas relacionadas con la interacción social (corteza frontal inferior, surco temporal superior, circunvolución cingulada, circunvolución occipital media, circunvolución fusiforme y lóbulo parietal inferior), la comunicación y el lenguaje (circunvolución frontal inferior y surco temporal superior) y con conductas repetitivas (circunvolución frontal orbital y circunvolución cingulada). Existen diferencias de SB en áreas relacionadas con la empatía (circunvolución frontal inferior, surco temporal superior y lóbulo parietal inferior) y áreas implicadas en el procesamiento de caras (circunvolución pre y poscentral) [14,15,25].

Estudios funcionales

La mayoría de estudios funcionales en autismo se han realizado con paradigmas de activación. Mediante tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único se han comunicado hipometabolismo e hipoperfusión bitemporal, respectivamente. Estas anomalías funcionales se centraban en el surco y la circunvolución temporal superior [34-37].

Los estudios con RM funcional han descrito patrones atípicos de activación en las áreas del lenguaje de los pacientes con TEA durante la realización de distintas tareas lingüísticas. En tareas de comprensión, el grupo con TEA mostraba más activación en el área de Wernicke (temporal laterosuperior izquierda) y menos activación en el área de Broca (circunvolución frontal inferior izquierda). Además, la conectividad funcional, es decir, el grado de sincronización temporal de activación entre las distintas áreas corticales, era menor [38]. Harris et al obtuvieron los mismos resultados durante una tarea de comprensión semántica. Los pacientes con TEA mostraban menor activación al diferenciar entre palabras concretas y palabras abstractas. Estos hallazgos sugieren que el área de Broca presenta

un neurodesarrollo alterado, que se relacionaría con las dificultades en el procesamiento semántico, incluyendo dificultades para entender el lenguaje no literal y el lenguaje en un determinado contexto [7].

Durante tareas de comprensión de una frase, el grupo con TEA mostraba más activación en áreas parietales y occipitales, lo que sugiere el uso de imágenes visuales de manera habitual y espontánea para entender las frases, incluso cuando la complejidad de la frase no requiere crear una imagen visual para entenderla. La activación del surco parietal inferior se ha asociado con funciones de creación de imágenes visuales, atención visual y transformación espacial [39]. En el autismo, el acceso a la semántica mediante imágenes visuales está menos afectado y las habilidades visuoespaciales están conservadas. Al realizar una tarea con un paradigma de razonamiento con un dibujo, el grupo con TEA obtuvo más activación en las áreas temporal ventral y parietooccipital (relacionadas con el procesamiento visuoespacial), mientras que el grupo control mostró más actividad en las regiones frontal y temporal del lenguaje. Las conexiones entre las áreas parietal inferior y temporal ventral estaban intactas, a diferencia de la región frontal inferior, que mostraba conectividad reducida con las áreas temporales medias, lo que sugiere una alteración en el sistema frontal del lenguaje y una mayor dependencia de la mediación visual a través de las áreas parietal inferior y temporal ventral [40].

Cuando una tarea lingüística requería la atribución de un estado cognitivo complejo, el grupo con TEA, al igual que el control, mostraban activación de áreas prefrontales bilaterales y regiones temporoccipitales; sin embargo, el grupo con TEA presentó más activación en el lóbulo frontal derecho respecto al grupo control, de modo que el grupo con TEA obtuvo más dominancia del hemisferio derecho (más áreas activadas). Este patrón de lateralización del hemisferio derecho para el lenguaje es poco frecuente en la población general, y es reflejo de la falta de especialización del hemisferio izquierdo [41].

En niños con autismo de 2 y 3 años de edad se obtuvo un patrón alterado de respuesta cerebral al habla, caracterizado por un mayor reclutamiento de regiones frontales y temporales en el hemisferio derecho, lo que apoya la existencia de un patrón atípico de lateralización en edades tempranas [42].

Al analizar la comprensión de la ironía y la prosodia, los pacientes con TEA mostraban más actividad en la circunvolución frontal inferior derecha y en regiones temporales bilaterales. Es sabido que los pacientes con TEA tienen dificultad para interpretar la intención comunicativa del interlocutor.

Este hecho sugiere que puedan reclutar más regiones activadas como parte del circuito neural cuando las demandas de la tarea requieren una atención explícita a señales socialmente relevantes. Esta particularidad estaría relacionada con el déficit funcional de la teoría de la mente en el autismo [43]. La mayor activación de la unión temporoparietal derecha y la de áreas frontales medias en los TEA indica una funcionalidad alterada del circuito neural de la teoría de la mente.

En tareas de comprensión narrativa y de fluidez verbal, también se observó más activación en áreas frontales y temporales derechas. La falta de especialización puede contribuir a reducir las habilidades propias del hemisferio derecho, como el procesamiento de aspectos prosódicos, emocionales y melódicos del lenguaje, la interpretación de sentidos figurativos en el lenguaje, el humor y las metáforas [44].

Las dificultades pragmáticas de la comunicación son comunes en los pacientes con TEA. En un estudio realizado por Tesink et al, el grupo con TEA mostró mayor activación en la circunvolución frontal inferior derecha en las tareas en que el sentido de la frase respecto al interlocutor era incongruente en comparación con las que eran congruentes. Este resultado se interpreta nuevamente como una acción compensatoria. También mostraban más actividad en la corteza prefrontal media derecha, incluyendo la corteza cingulada anterior derecha. Esta región está implicada en el procesamiento autorreferencial relacionado con el juicio y las inferencias sobre uno mismo y los demás [45].

Mediante estudios con magnetoencefalografía (MEG) se analizó la especialización funcional del lenguaje en niños con autismo respecto a controles, y se observó que seguían trayectorias madurativas opuestas en la lateralización del lenguaje [46]. Al realizar un mapeo funcional durante una tarea lingüística, se obtuvo una organización cortical atípica del lenguaje. También se detectó hiperexcitabilidad cortical [47].

La actividad epileptiforme, incluso en ausencia de crisis clínicas, puede causar alteración cognitiva y conductual, así como disfunción en el desarrollo del lenguaje. Mediante MEG se localizó actividad epileptiforme principalmente en áreas perisilvianas [48].

La MEG ofrece la resolución temporal necesaria para analizar la actividad cortical y detectar alteraciones en el procesamiento temporal rápido, que se han asociado a niños con trastornos del lenguaje y TEA. Esta disfunción se cree que contribuye a un desarrollo del lenguaje deficiente, debido a que interfiere con el procesamiento para la percepción del habla [49]. Al estudiar la detección automática de

cambio de un sonido del habla (vocal) y un sonido que no es del habla (tono), se notificó que pacientes adultos con autismo presentaban 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. Resultados similares se obtuvieron en niños con TEA [50,51].

La sensibilidad de la MEG permite detectar alteraciones en el procesamiento auditivo [52]. El retraso en el procesamiento auditivo en el hemisferio derecho (retraso de la respuesta evocada auditiva M50) en niños con autismo está relacionado con la alteración de la comprensión del lenguaje. La onda M50 se genera en la circunvolución temporal superior, implicada en alteraciones del lenguaje receptivo [53]. Al registrar las respuestas al leer frases con significado y frases acabadas con una palabra semánticamente incongruente, el grupo con TEA mostró respuestas N4 (marcador de procesamiento semántico) más débiles en la corteza temporal izquierda después de la palabra incongruente. Estos datos indicarían la presencia de estrategias inusuales para resolver ambigüedades semánticas en el autismo [54].

Otra medida de la asimetría descrita en los TEA es la onda M100 auditiva, localizada cerca de la circunvolución de Heschl y el plano temporal. Niños con autismo no mostraban evidencia de asimetría anteroposterior M100. Tampoco había un patrón estable entre el hemisferio izquierdo y el derecho, lo que evidenciaba un patrón heterogéneo de asimetría. La ausencia de asimetría es consistente con los hallazgos estructurales en las áreas del lenguaje, así como en el plano temporal, el cual mostraba un volumen reducido en el hemisferio izquierdo [55,56].

Conclusiones

Distintos estudios de neuroimagen estructurales y funcionales han identificado una asimetría hemisférica atípica en las áreas perisilvianas de los pacientes con TEA. Estos datos apuntan a la posibilidad de que la dominancia del lenguaje en el hemisferio derecho refleje una deficiencia en el proceso de lateralización funcional del lenguaje [53]. El hemisferio derecho podría ejercer una acción compensatoria para el déficit lingüístico. Igualmente, se ha descrito una baja conectividad funcional entre regiones frontales y parietales, crítica para funciones cognitivas como la comprensión del lenguaje, lenguaje y memoria de trabajo, lenguaje e imágenes visuales, funciones ejecutivas y teoría de la mente [57].

Las bases neurales de los trastornos del lenguaje en los TEA se deben a un menor grado de integración y sincronización de la información, a través de las redes corticales responsables del procesamiento lingüístico [38].

Bibliografía

1. Rapin I, Dunn M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 2003; 25: 166-72.
2. Benítez-Burraco A. Autismo y lenguaje: aspectos moleculares. *Rev Neurol* 2008; 46: 40-8.
3. 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.
4. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 2008; 31: 137-45.
5. Hyde KL, Samson E, 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* 2009; Sep 29. [Epub ahead of print].
6. Gage NM, Juranek J, Filipek PA, Osan K, Flodman P, Isenberg AL, et al. Rightward hemispheric asymmetries in auditory language cortex in children with autistic disorder: an MRI investigation. *J Neurodevel Disord* 2009; 1: 205-14.
7. 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.
8. Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, et al. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex* 2003; 13: 728-35.
9. 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: 1647-51.
10. 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: 619-25.
11. 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.
12. 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: 364-9.
13. 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.
14. 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.
15. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 123-42.
16. 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; 49: 1287-95.
17. 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* 2009; 6: 1-11.

18. 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.
19. 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: 217-38.
20. Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2004; 23: 242-51.
21. 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.
22. Chung MK, Robbins SM, Dalton KM, Davidson RJ, Alexander AL, Evans AC. Cortical thickness analysis in autism with heat kernel smoothing. *Neuroimage* 2005; 25: 1256-65.
23. 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* 2009; Oct 9. [Epub ahead of print].
24. 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.
25. 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.
26. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 183-7.
27. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58: 428-32.
28. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, Van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch H, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 287-303.
29. 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.
30. 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.
31. Gabis L, Wei H, 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.
32. Hisaoka S, Harada M, Nishitani H, Mori K. Regional magnetic resonance spectroscopy of the brain in autistic individuals. *Neuroradiology* 2001; 43: 496-8.
33. Perich-Alsina J, Aduna de Paz M, Valls A, Muñoz-Yunta JA. Espectroscopia talámica por resonancia magnética en el autismo. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S68-71.
34. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiko T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000; 123: 1838-44.
35. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1988-93.
36. 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.
37. Muñoz-Yunta JA, Freixas-Ricart 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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* 2008; 64: 589-98.
43. 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.
44. Kleinhans NM, Müller RA, Cohen DN, Courchesne E. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2008; 1221: 115-25.
45. Tesink CM, Buitelaar JK, Petersson KM, Van der Gaag RJ, Kan CC, Tendolcar I, et al. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. *Brain* 2009; 132: 1941-52.
46. 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: 82-7.
47. Frye RE, Beauchamp MS. Receptive language organization in high-functioning autism. *J Child Neurol* 2009; 24: 231-6.
48. Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz L, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 626-34.
49. Oram-Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Brian J, Roberts TP. Magnetoencephalography identifies rapid temporal processing deficit in autism and language impairment. *Neuroreport* 2005; 16: 329-32.
50. 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.
51. Oram-Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport* 2005; 16: 521-5.
52. 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.
53. Oram-Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP. Auditory evoked fields predict language ability and impairment in children. *Int J Psychophysiol* 2008; 68: 170-5.
54. Braeutigam S, Swithenby SJ, Bailey AJ. Contextual integration the unusual way: a magnetoencephalographic study of responses to semantic violation in individuals with autism spectrum disorders. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1026-36.
55. Schmidt GL, Rey MM, Oram-Cardy JE, Roberts TP. Absence of M100 source asymmetry in autism associated with language functioning. *Neuroreport* 2009; 20: 1037-41.
56. 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.
57. 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.

Neurolinguistic aspects in autism spectrum disorders. Neuroanatomical and functional relations

Introduction and development. Impairments in language and communication are a defining feature of autism spectrum disorders. There is significant variability in linguistic abilities in autism spectrum disorders. They have difficulties with certain aspects of language such as semantics functions, syntax, prosody and phonology, although the most evident language deficits concern to pragmatics functioning. These language difficulties can cause serious problems in social interaction.

Conclusions. The neural bases underlying this failure to develop language are unknown. Several functional and structural imaging studies have identified irregularities in language-related regions in autism spectrum disorders, such as morphometric differences in Broca's area and Wernicke's area, and patterns of reduced or reversed laterality in frontal and temporal cortex. There is also decreased functional connectivity between anterior and posterior language regions.

Key words. Autism spectrum disorders. Functional MRI. Language. Magnetoencephalography. Perisylvian areas. Structural MRI.