



Autyzm - sposoby komunikacji

Włodzisław Duch

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

Google: W. Duch

Festiwal Nauki i Sztuki, Toruń, 04/2019

Plan

1. Włodzisław Duch, Laboratorium Neurokognitywne UMK – Czemu tak trudno?
2. Iwona Ruta-Sominka, Instytut Wspomagania Rozwoju Dziecka w Gdańsku – Rozwijanie komunikacji u małych dzieci z autyzmem
3. Izabella Wyborska, Centrum Terapii i Edukacji „Mały Książę”.
4. Jacek Matulewski, Instytut Fizyki, Wydział Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej UMK – Gra miejska.





REGIONAL PROGRAMME
NATIONAL COHESION STRATEGY



KUJAWSKO-POMORSKIE
VOIVODESHIP

EUROPEAN UNION
EUROPEAN REGIONAL
DEVELOPMENT FUND



My region in Europe



Laboratorium Neurokognitywne Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii UMK

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

Kilka słów o historii ASD



1943- Leo Kanner:

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

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

Autyzm jako zespół behawioralny ...

Autyzm jako zespół zaburzeń rozwojowych ...

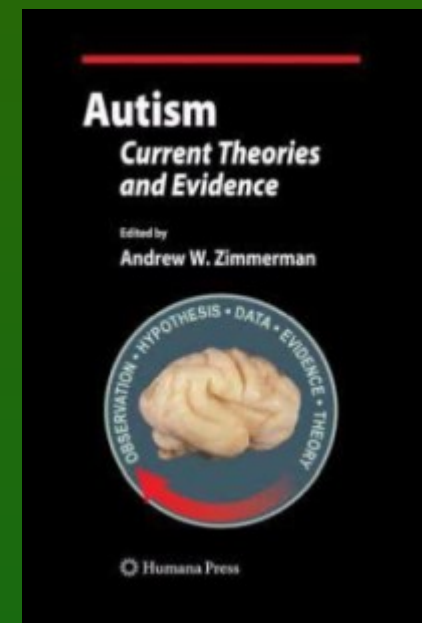
Wspólne cechy: zaburzenia relacji społecznych, teorii umysłu, ograniczone stereotypowe powtarzające się zachowania.

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

Czy na pewno nie wiemy jakie są przyczyny ASD?

U podstaw leżą błędy w budowie i współdziałaniu komórek.

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



Symptomy ASD

Bardzo zróżnicowane.

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

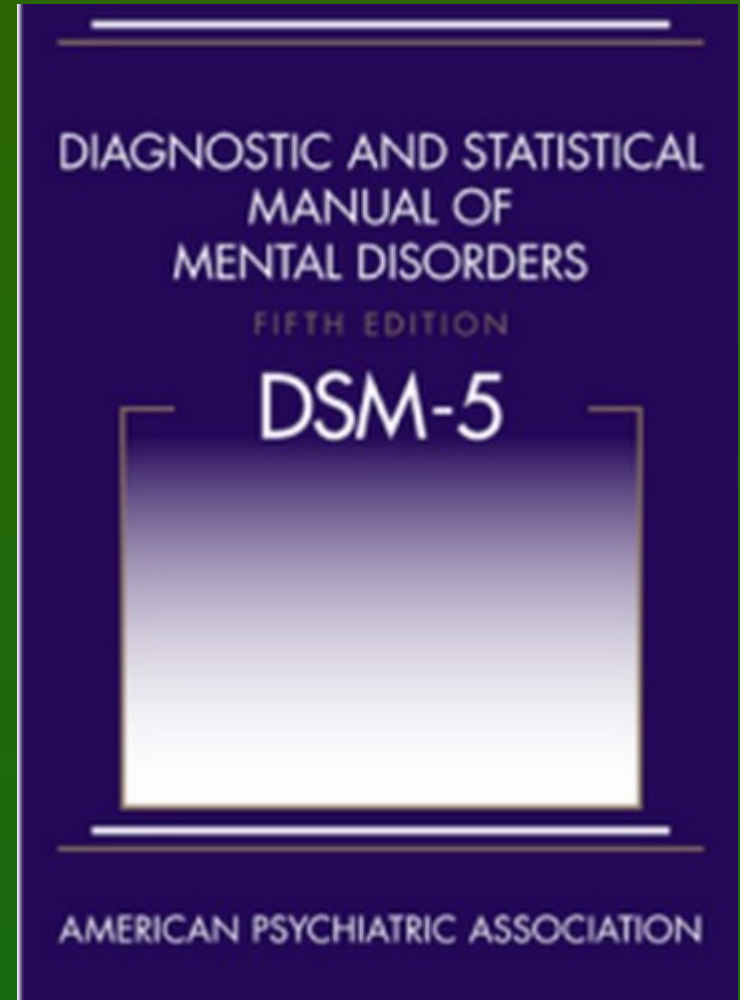
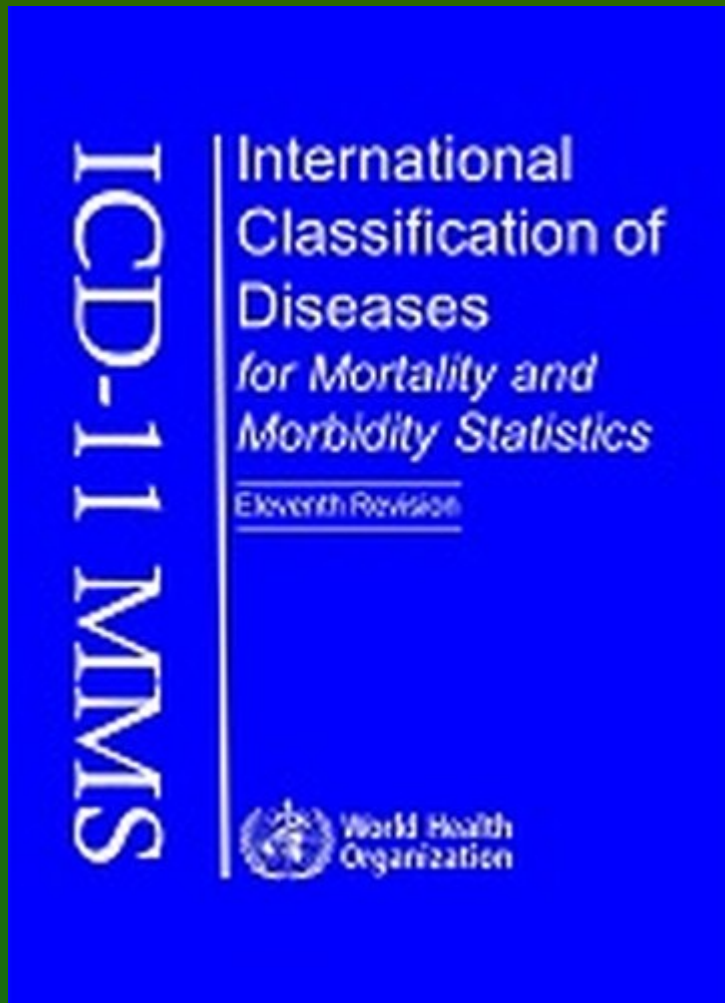
Jak rozróżnić podtypy ASD?

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

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



Klasyfikacje i diagnozy



Klasyfikacje oparte na objawach.

Epidemia?

Alarmujący wzrost przypadków ASD?

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

$0.17 + 1.27 = 1.44\%$

Sumarycznie bez zmian.

Liczba publikacji rośnie.

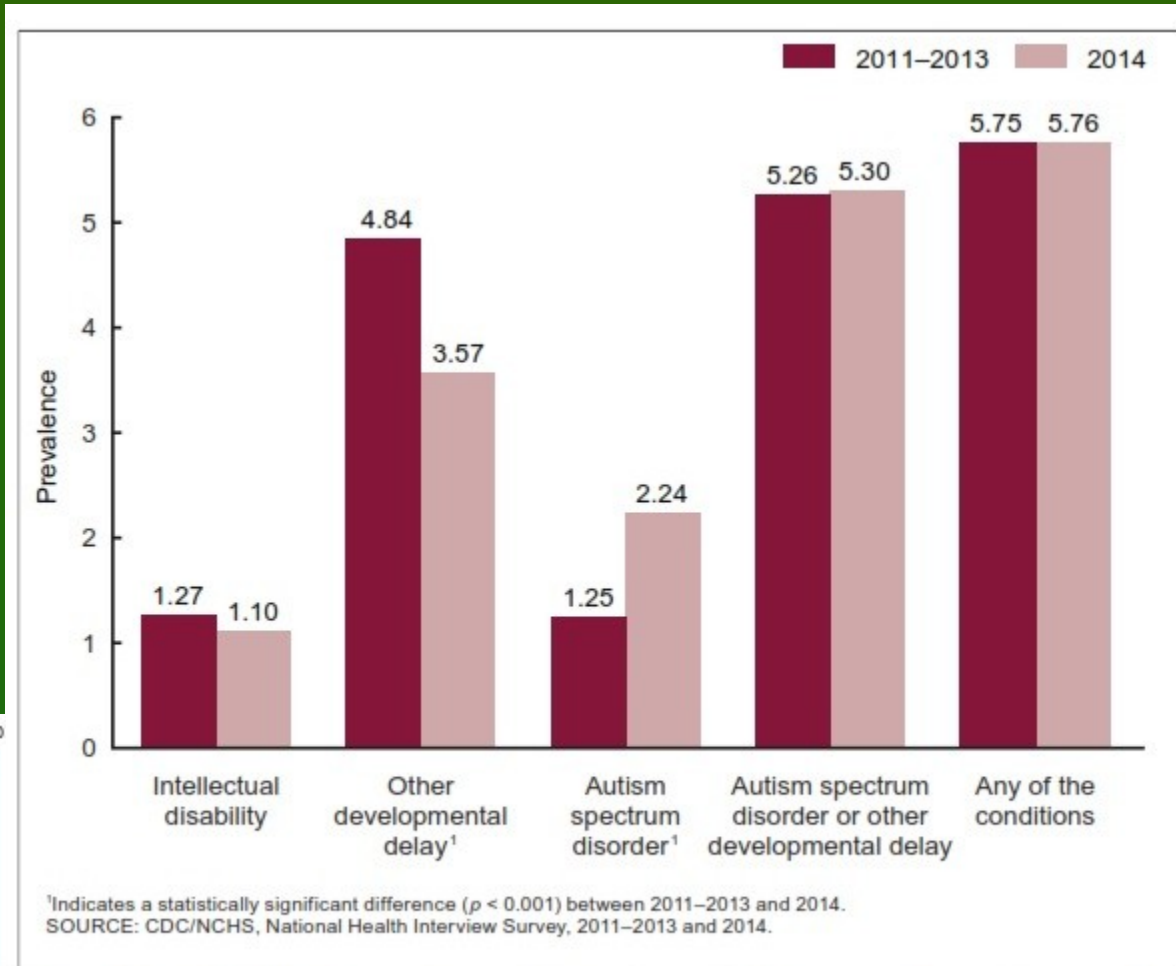
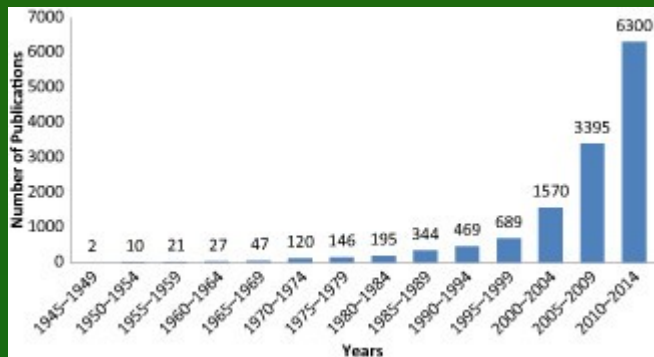
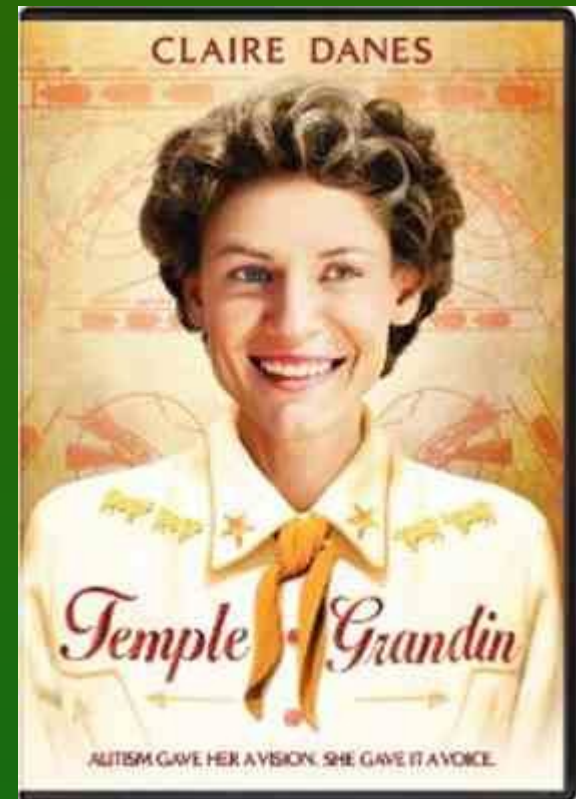
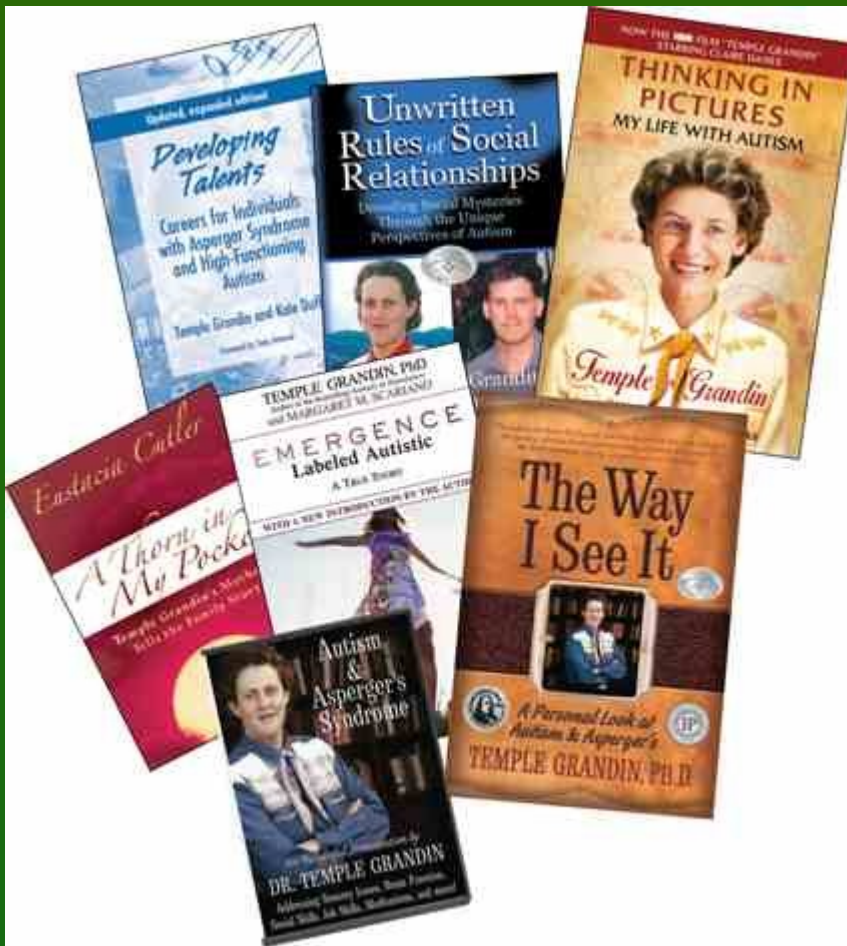


Figure 2. Estimated lifetime prevalence of children aged 3-17 years with parent-reported developmental disability, by survey year: United States, 2011-2013 and 2014

Anthropologist from Mars

Temple Grandin, "The Woman Who Thinks Like a Cow"(BBC special)

<http://templegrandin.com/>



Teorie, teorie ...

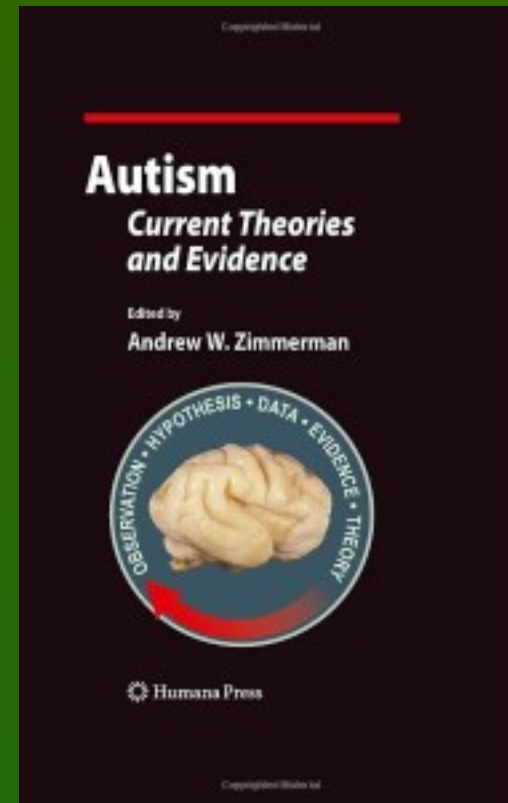
- A.W. Zimmerman (Ed.), Autism. Current theories and evidence (2008)

6 sekcji, a w nich 20 rozdziałów:

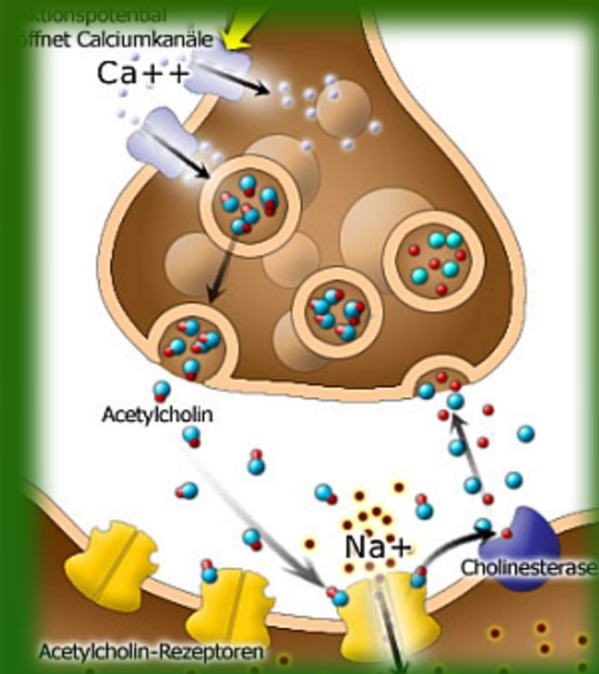
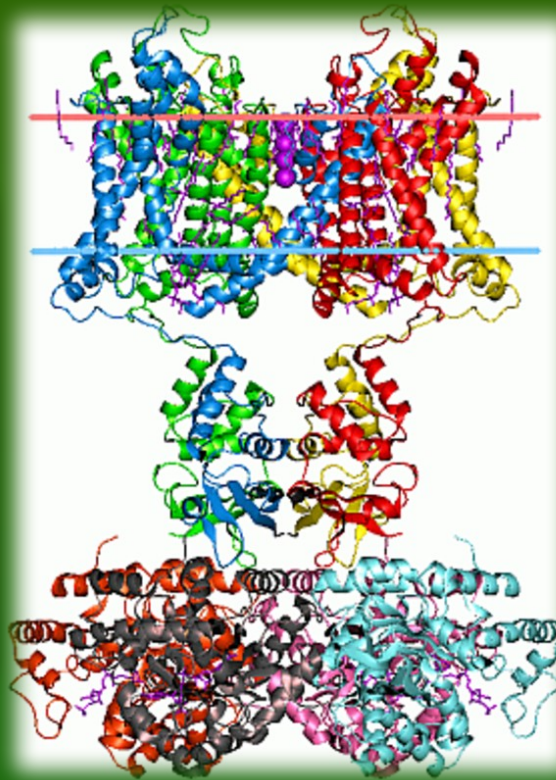
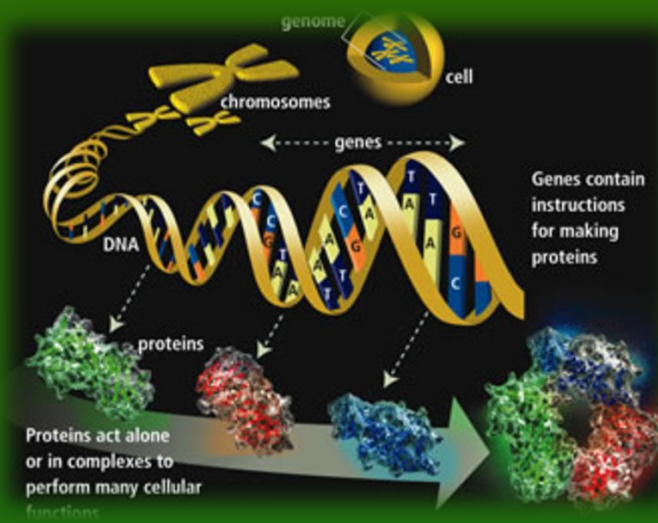
- Genetyka molekularna i kliniczna (4);
- Neurotransmitery i ścieżki sygnałowe (3);
- Endokrynologia i metabolizm (4);
- Immunologia, stany neurozapalne, okres prenatalny (4);
- Neuroanatomia, sieci neuronowe, obrazowanie funkcjonalne (3);
- Modele wpływu środowiska (2).

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

Korelacje \neq przyczyny!

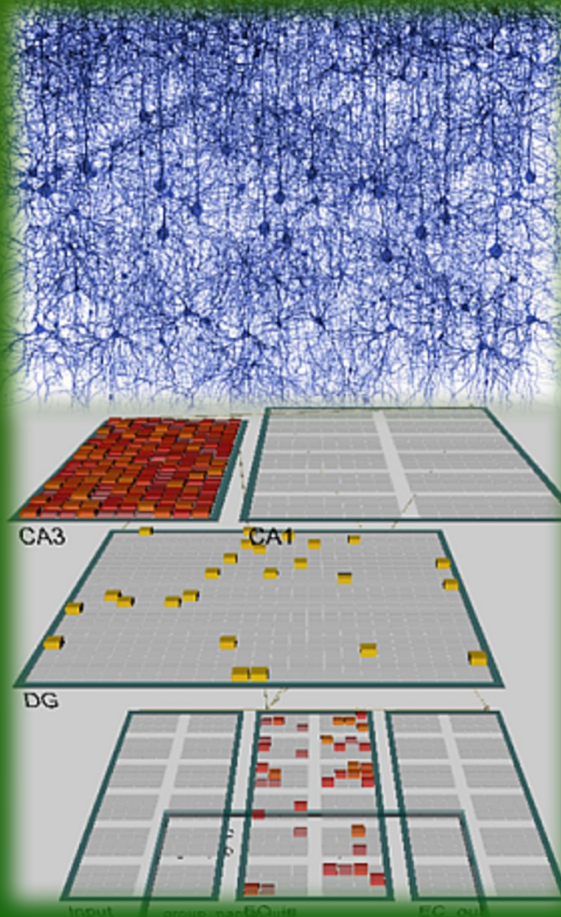
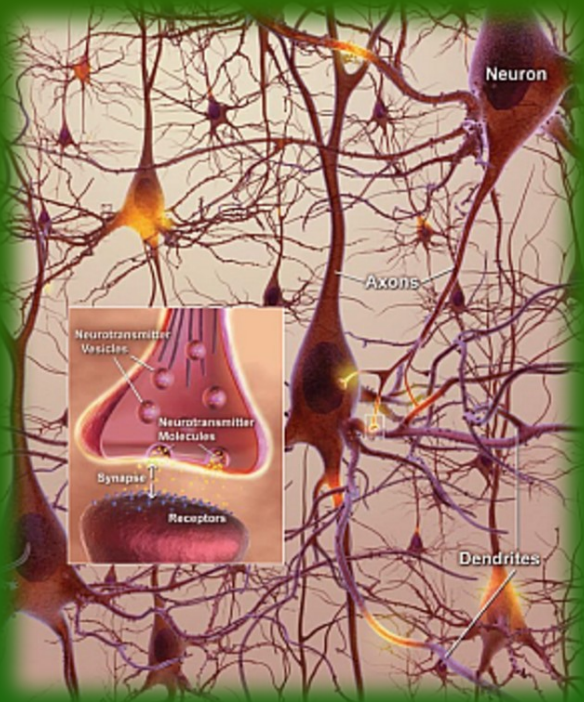


Od genów do neuronów



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

Od neuronów do zaburzeń zachowania



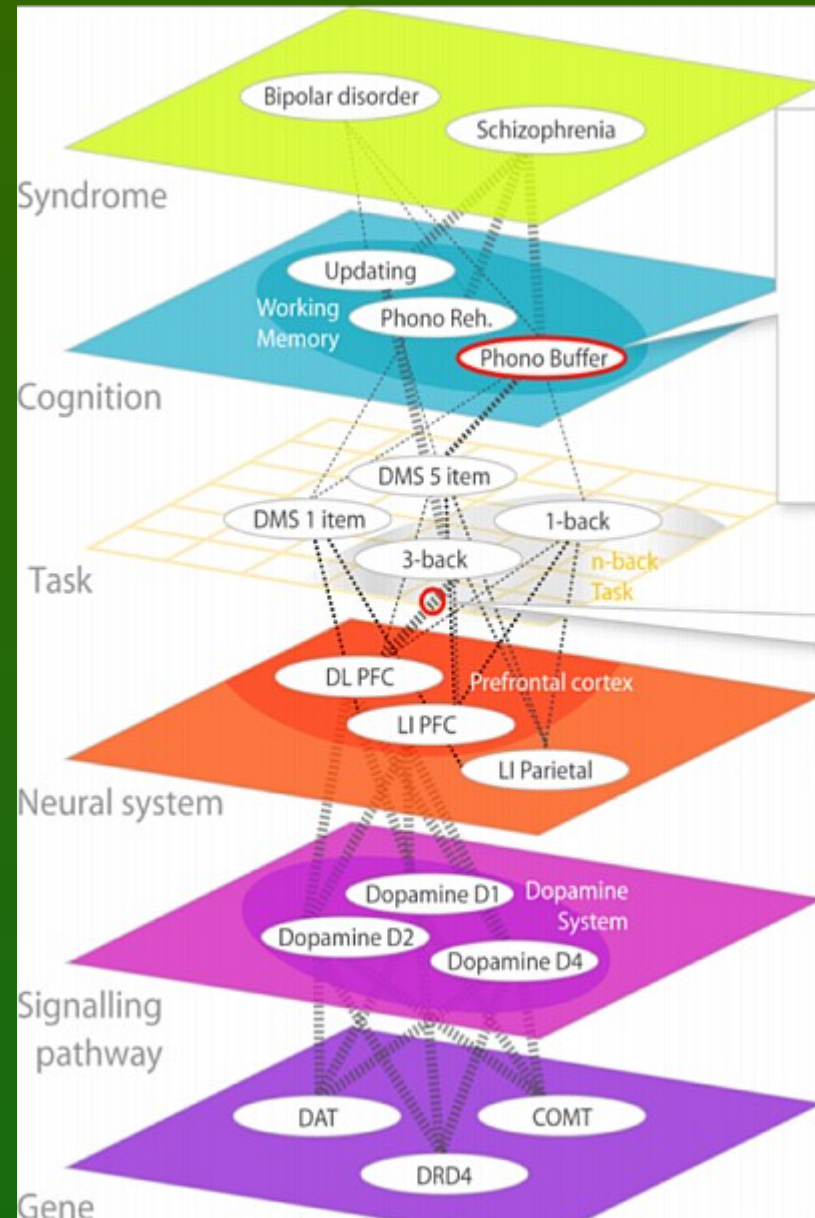
Geny => Białka => struktury komórek => receptory, synapsy, kanały jonowe
=> własności neuronów, ich połączeń, neurodynamika
=> fenotypy kognitywne, zaburzenia zachowania, zespoły psychiatryczne.

Fenomika neuropsychiatryczna

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

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

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



Geny i procesy

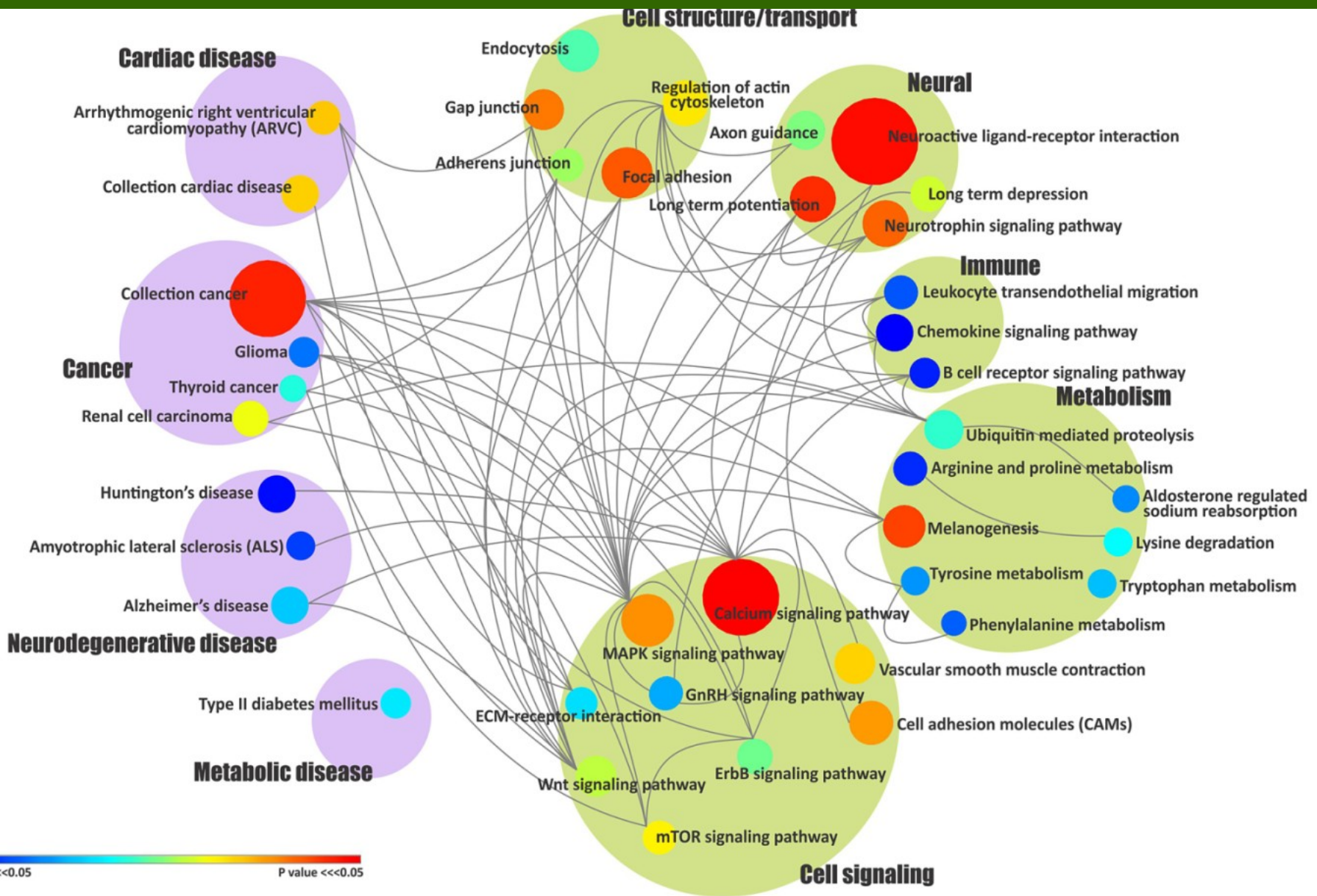
5/2017 [SFARI Human Gene Module](#) zawierał 881 genów związanych z ASD. Wiele z tych genów jest też powiązanych z podatnością na inne choroby: metaboliczne, onkologiczne i kardiologiczne.

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

Najważniejsze geny ASD wpływają na:

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

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



Choroby współwystępujące

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

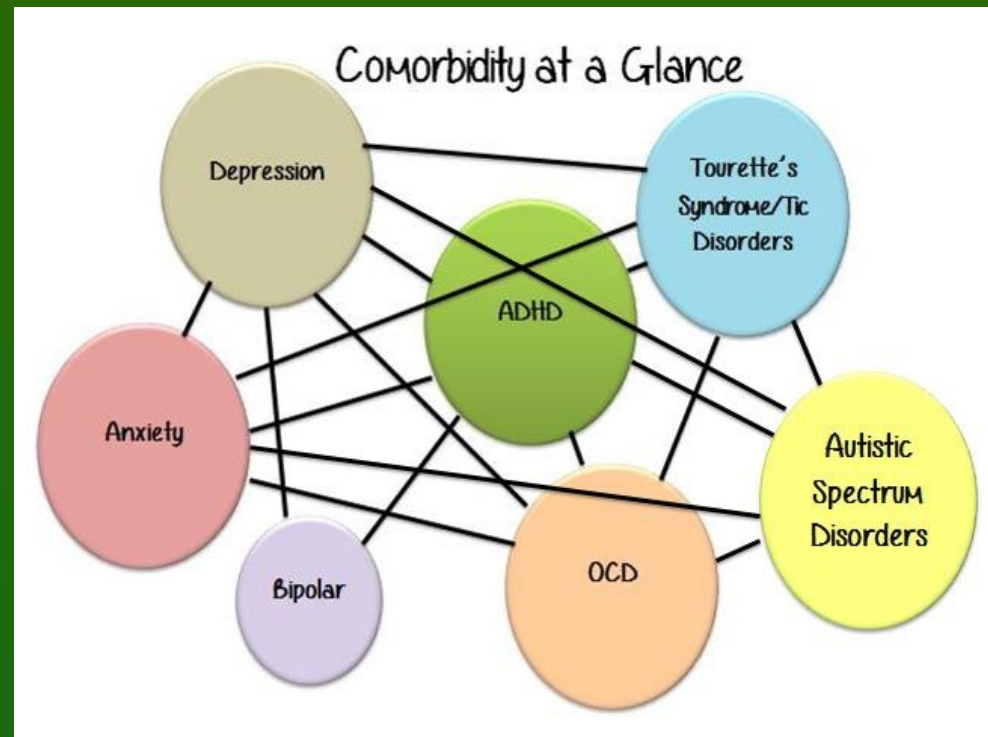
Najczęstsze grupy zaburzeń:

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

Autyzm to nie tylko choroba mózgu.

Niewłaściwa praca neuronów

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



Neuropsychiatria



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

Trudno było odkryć biologiczne podłoże autyzmu czy schizofrenii.

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

NIMH: zamiast klasyfikacji za pomocą objawów regulacja rozległych podsięci.

Research Domain Criteria (RD0C) czyli domenowe kryteria badawcze.

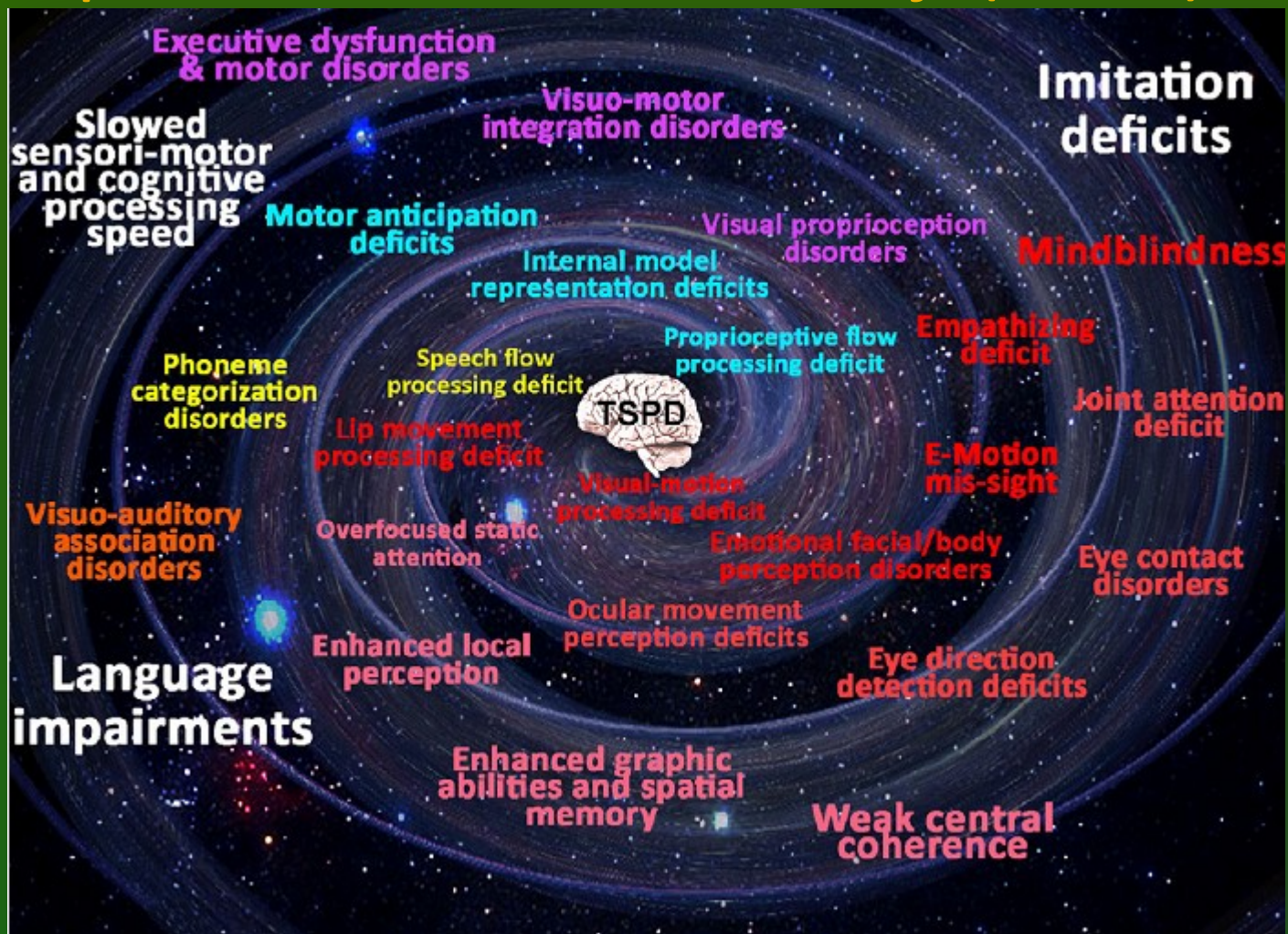
5 rozległych podsystemów mózgu odpowiedzialnych za realizację:

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

RDoC Matrix dla „domeny kognitywnej”

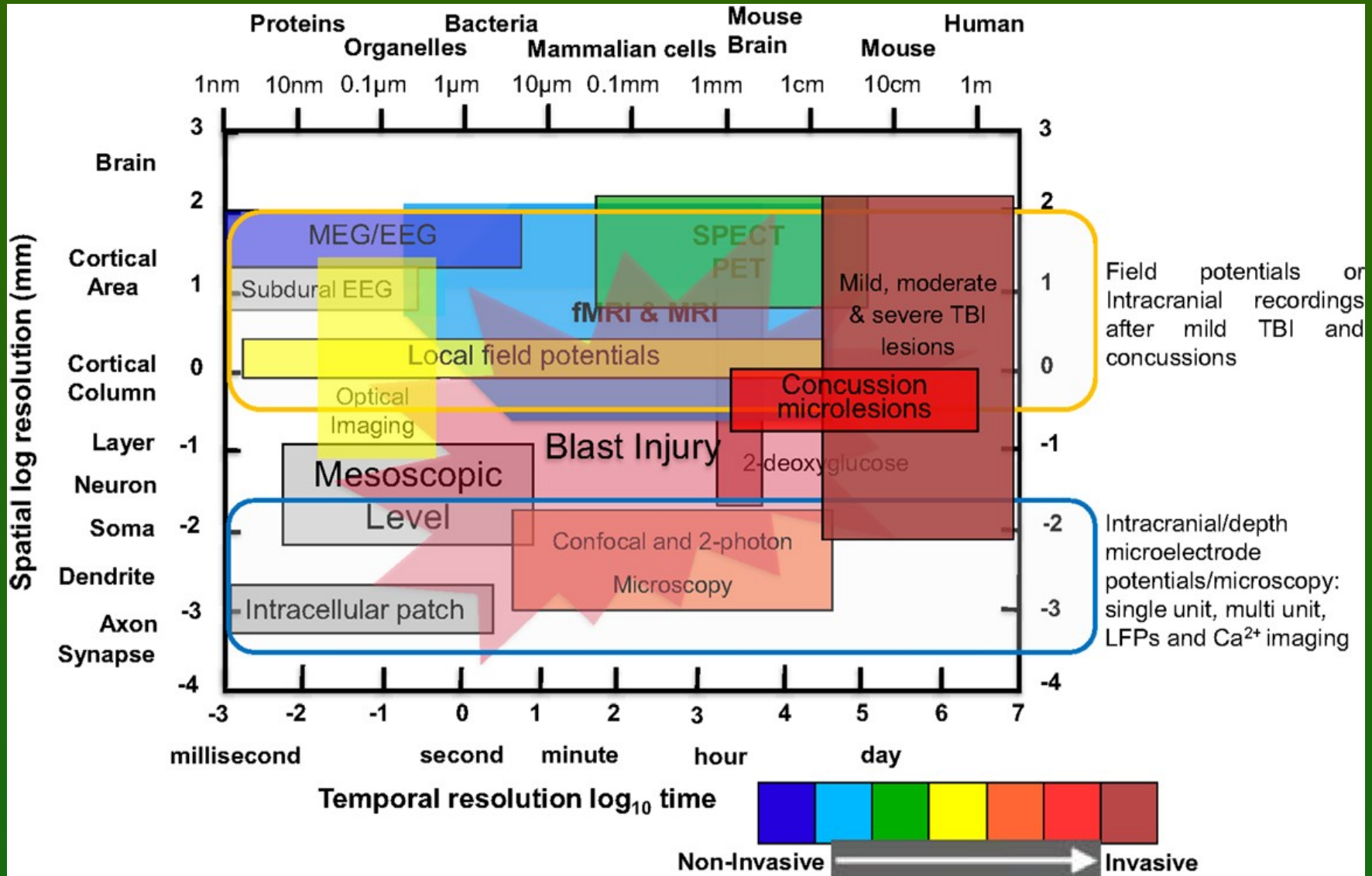
Construct/Subconstruct		Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
Attention		Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements		Elements
Perception	Visual Perception	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements	Elements
	Auditory Perception	Elements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

Zaburzenia czasowo-przestrzennego przetwarzania informacji (TSPD)

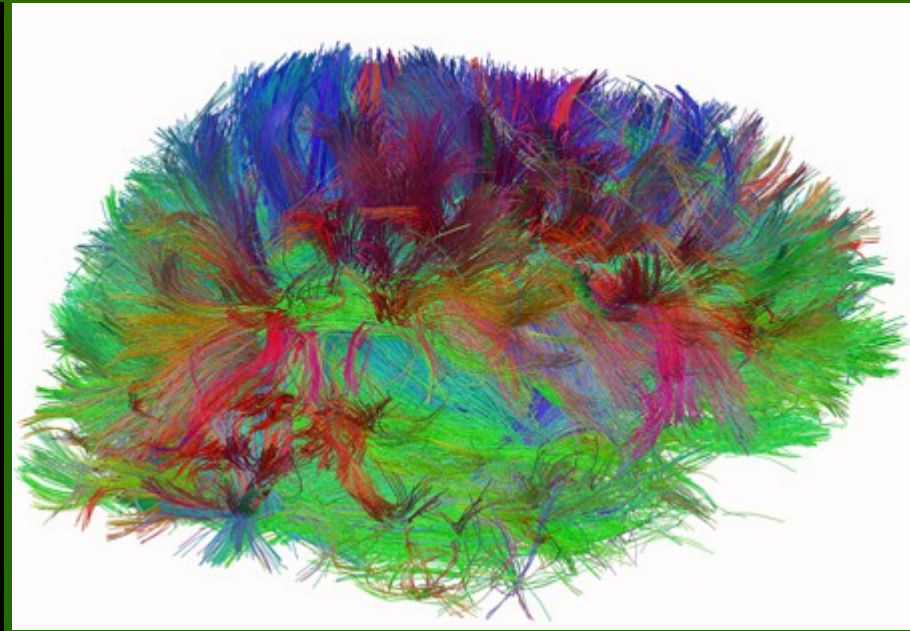


B. Gepner, F. Feron, Autism: A world changing too fast for a mis-wired brain? *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2009).

Techniki badań mózgu



Neuronalny determinizm

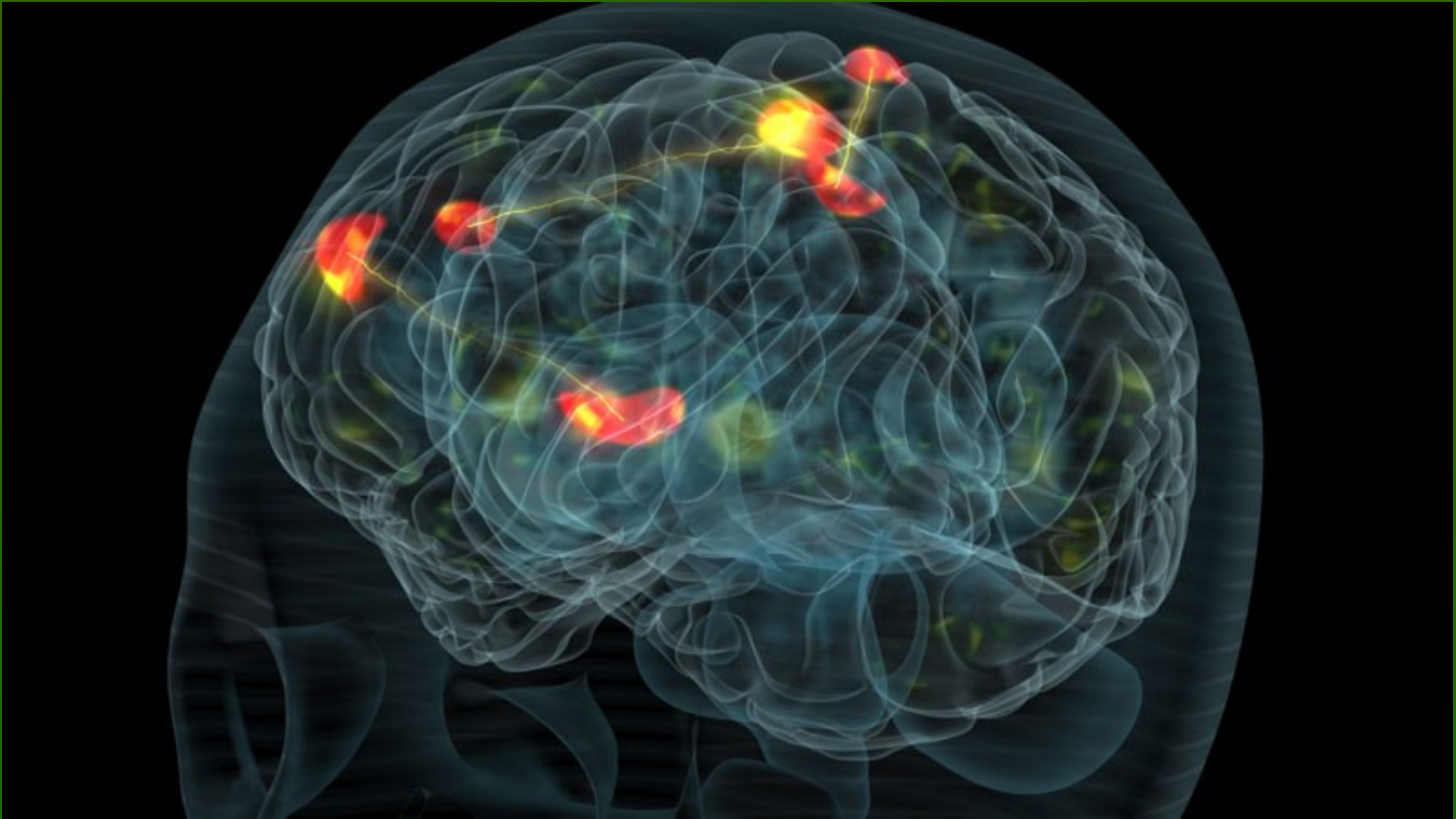


Ogranicza nas genetyczny i neuronalny determinizm.

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

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

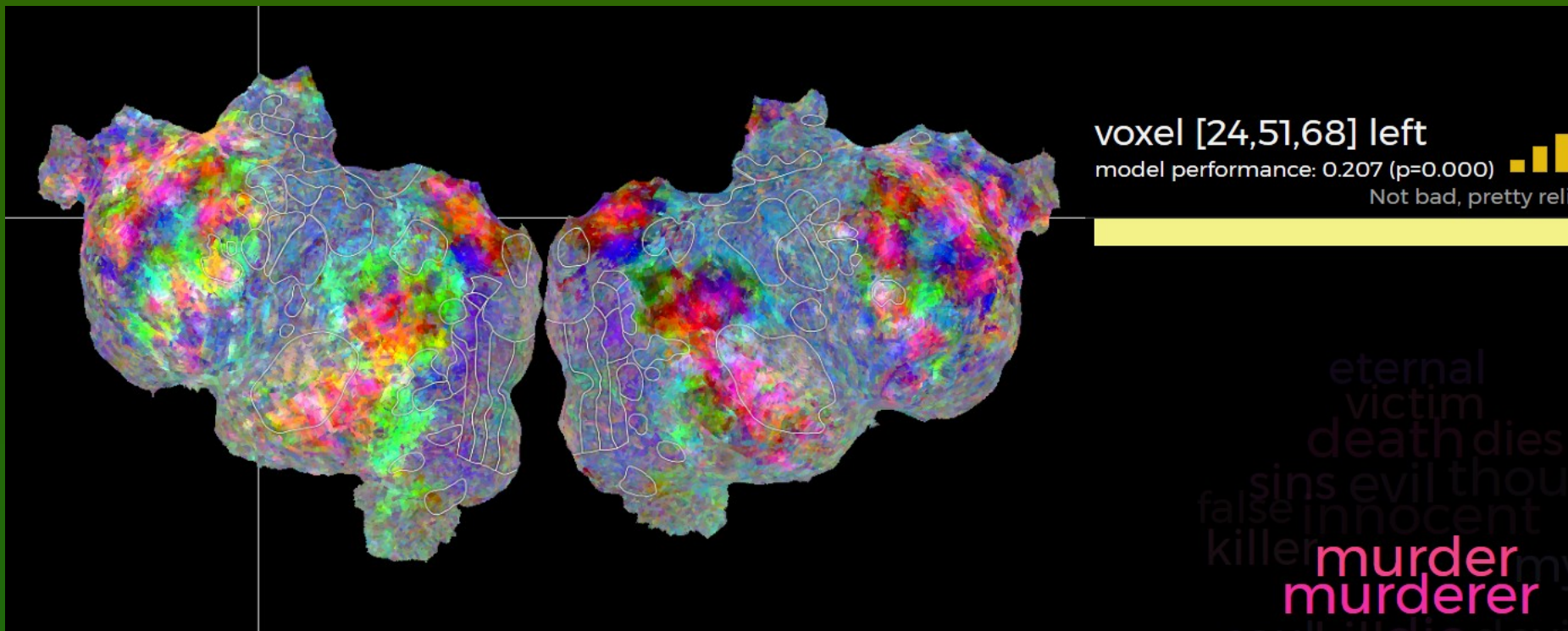
Silna, spójna aktywacja



Odpowiednio silna spójna aktywacja może być jednoznacznie rozpoznana, skojarzona z gestami i słowami, wskazującymi na stany mózgu. Widzimy, słyszymy i czujemy mózgiem, zmysły tylko kształtują wzorce aktywacji.

Zadbood et al. (2017). How We Transmit Memories to Other Brains: Constructing Shared Neural Representations via Communication. *Cerebral Cortex*, 27(10), 4988–5000.

Jak wyglądają pojęcia w mózgu?



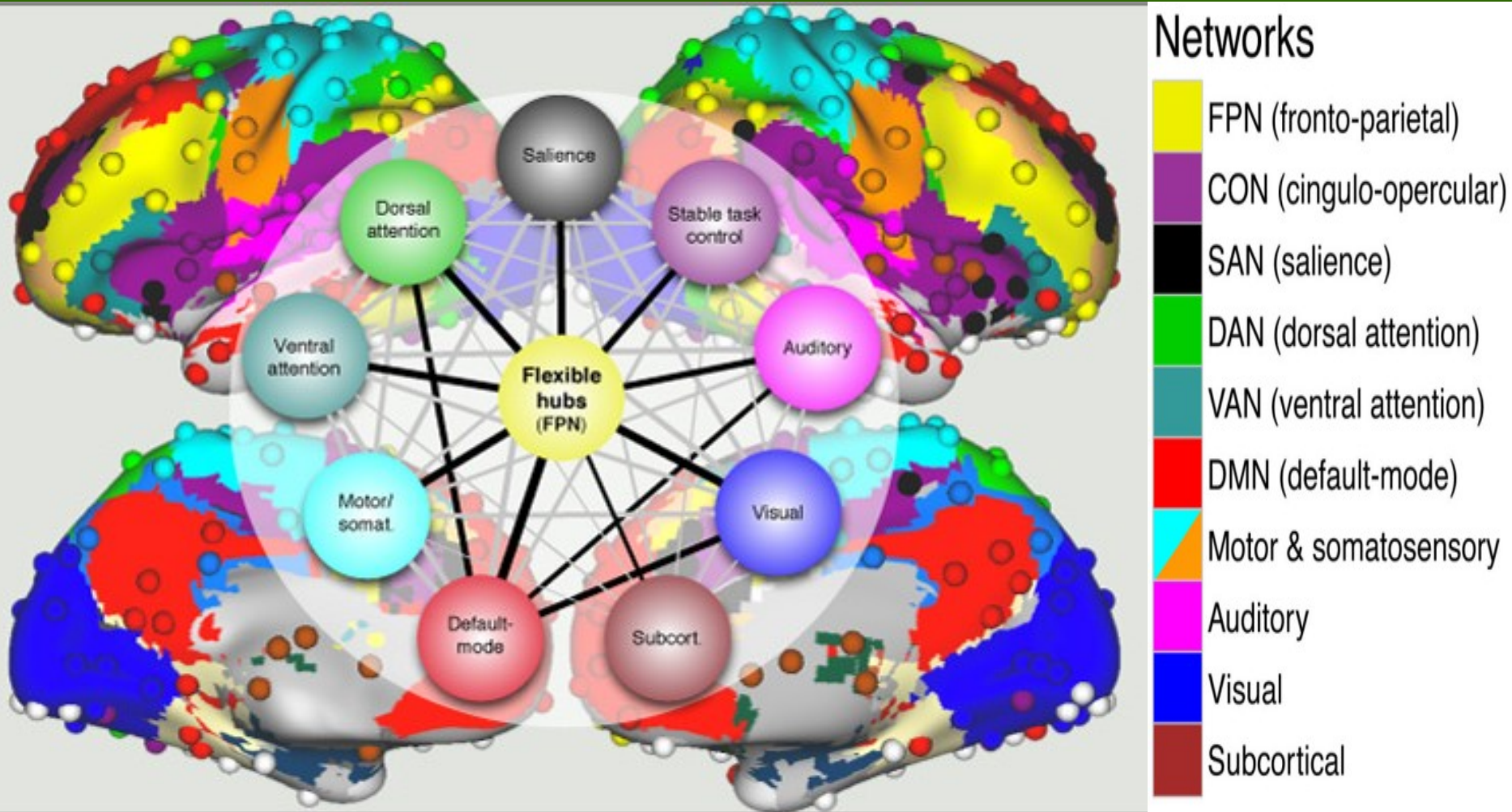
Z każdym pojęciem związany jest rozkład aktywacji wielu struktur mózgu uczestniczących w semantycznej interpretacji pojęć, odwołujący się do percepcji (kora zmysłowa), emocji, ruchu, form działania.

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

[krótki film](#)

Zrozumienie wymaga szybkiej synchronizacji odległych obszarów.

Rozległe sieci



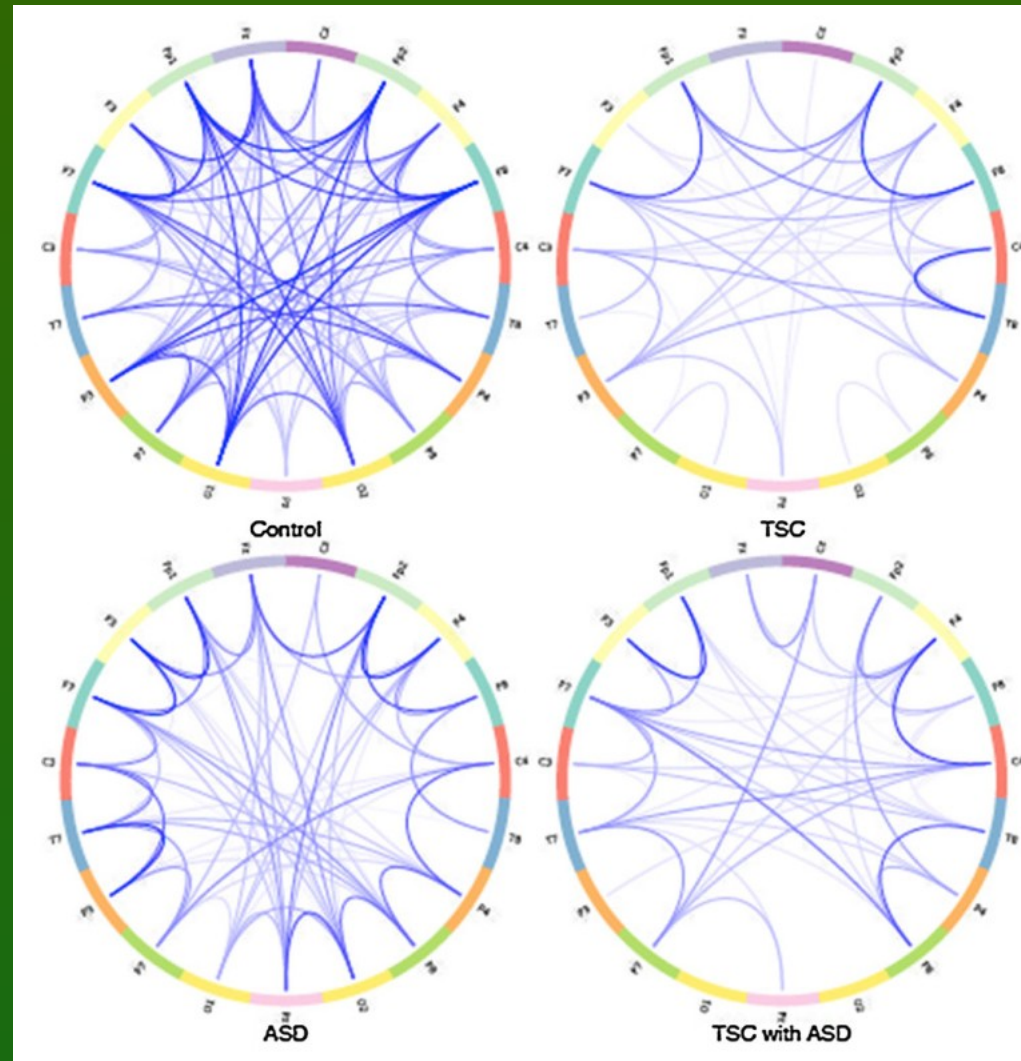
Sprawne działanie i myślenie wymaga aktywacji podsieci związanych ze zmysłami (wzrok, słuch, dotyk, równowaga), ruchem, uwagą, decyzjami, emocjami itd., wymagającymi współpracy wielu obszarów mózgu.

ASD: patologie połączeń

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

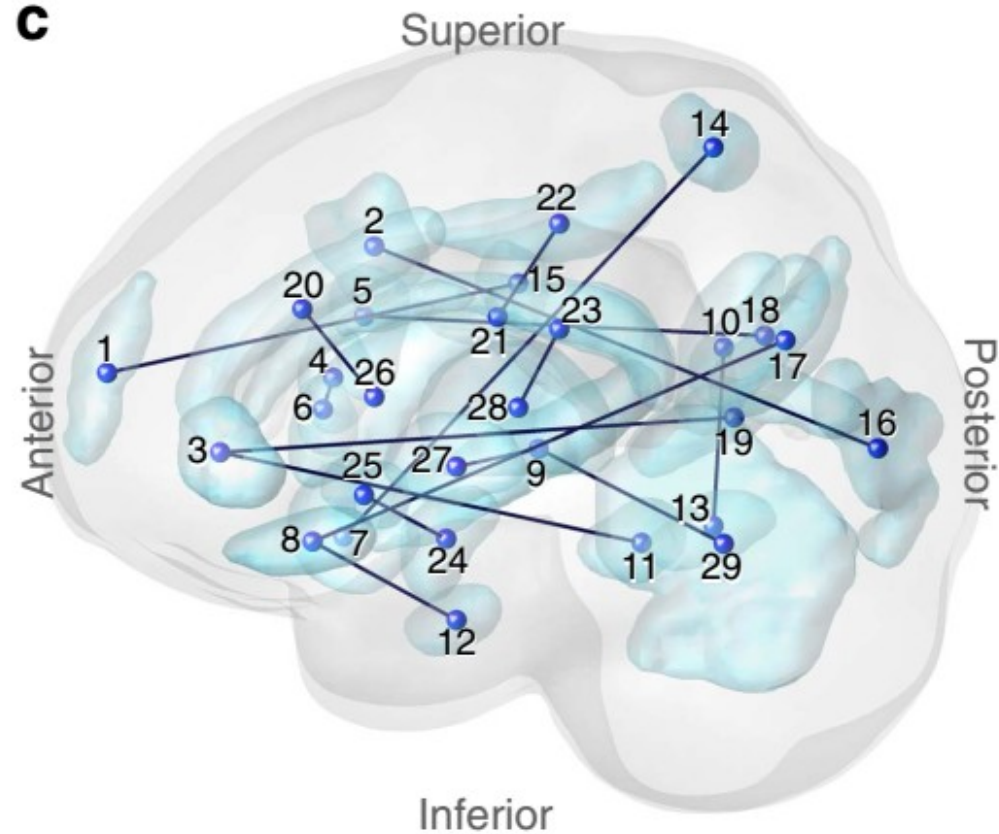
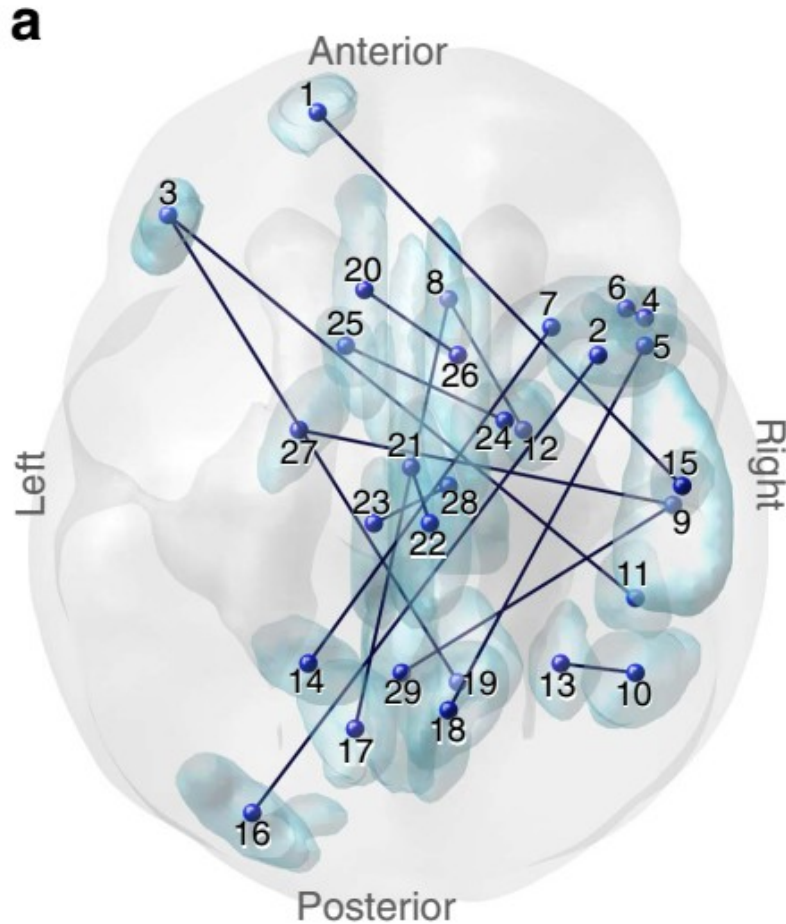
Widać słabe lub całkiem
brakujące połączenia
pomiędzy odległymi od siebie
obszarami.

Takie połączenia konieczne są
do realizacji złożonych funkcji.



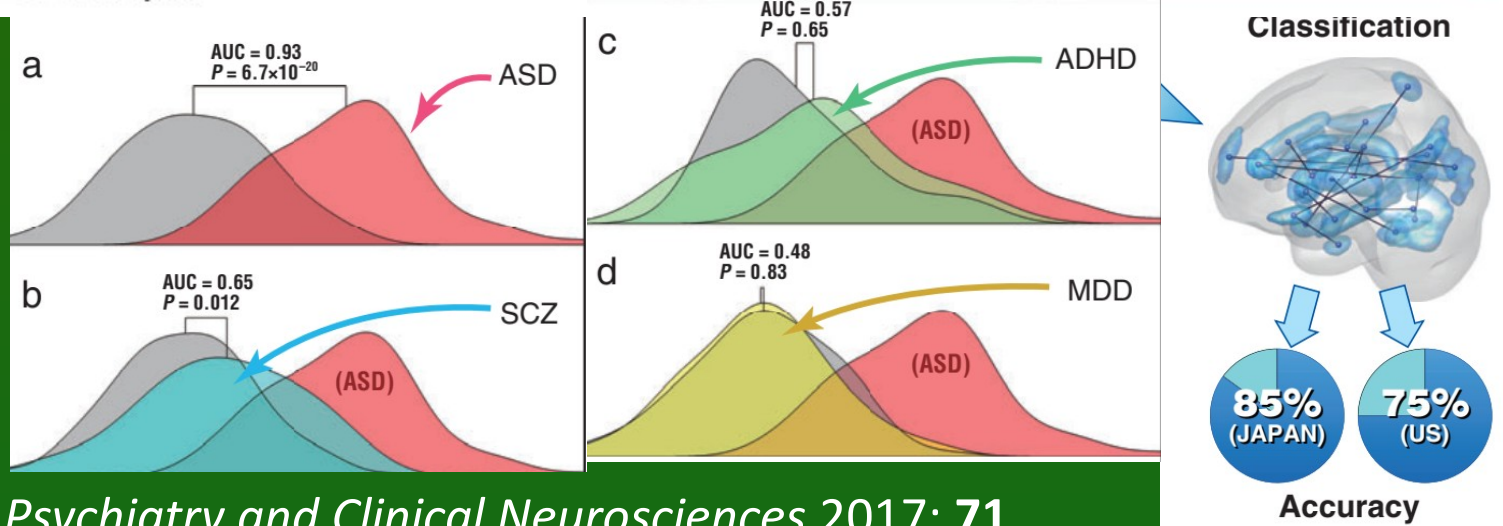
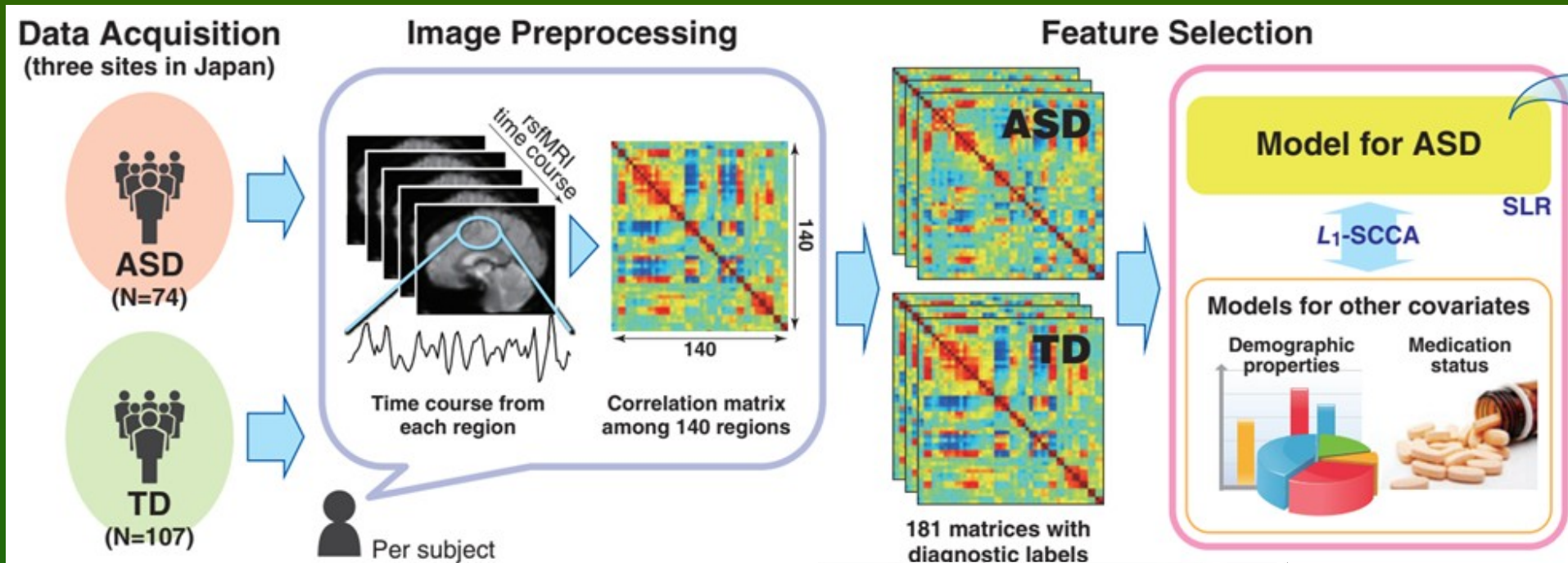
J.F. Glazebrook, R. Wallace, Pathologies in functional connectivity, feedback control and robustness. Cogn Process (2015) 16:1–16

Analiza połączeń

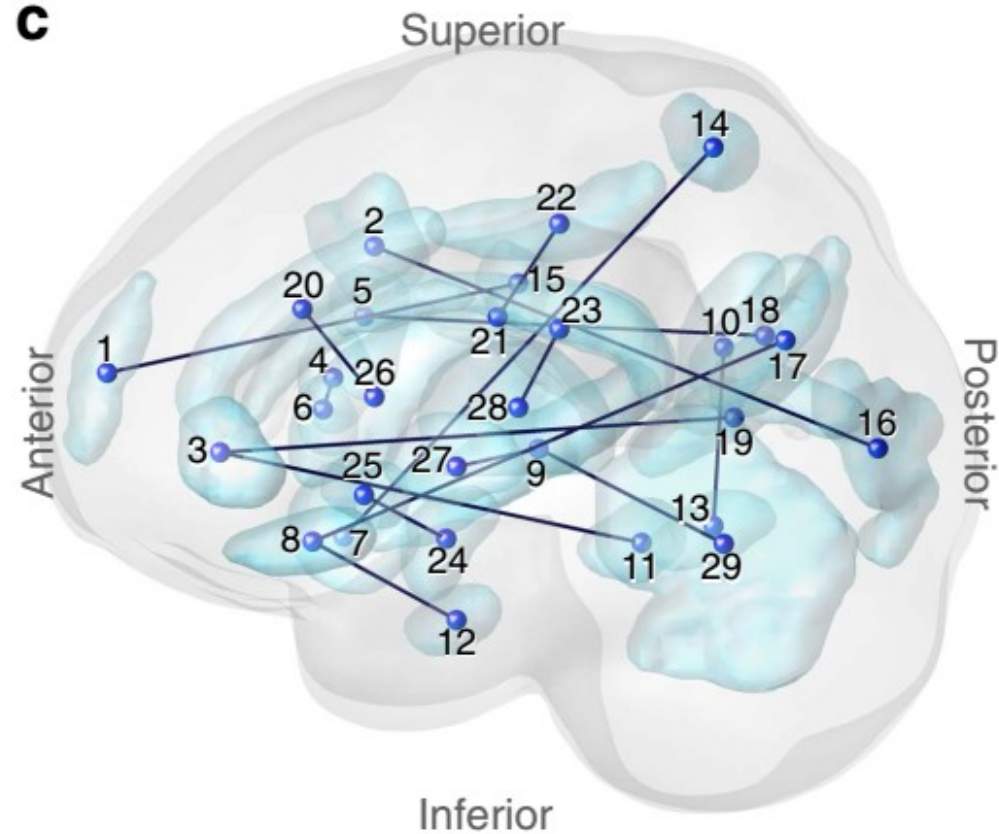
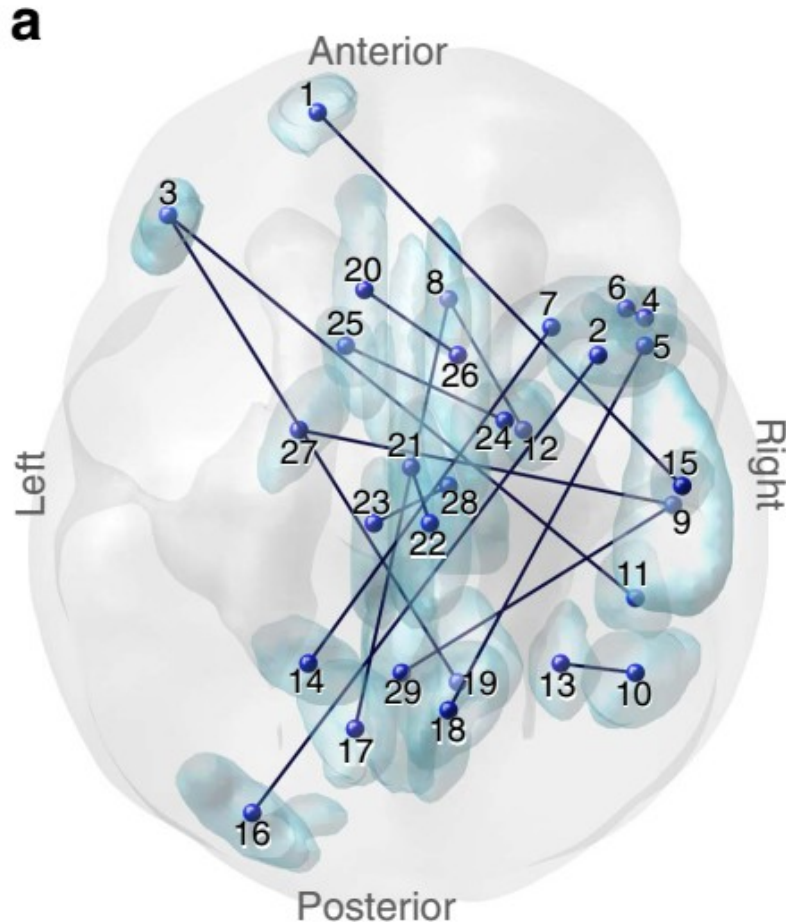


N. Yahata i inn, 29 wybranych regionów (ROI) i 16 połączeń, wystarczy do rozróżnienia osób z ASD na poziomie 85%.

Biomarkery z neuroobrazowania



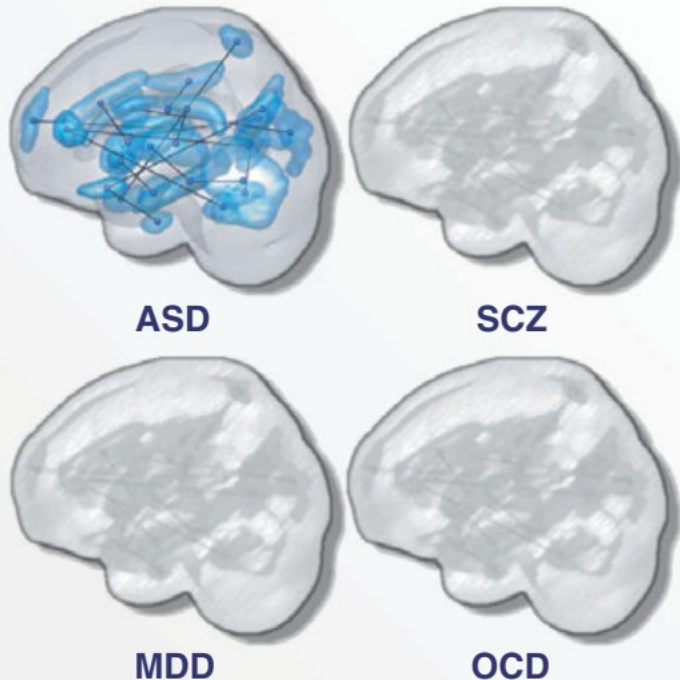
Wybrane połączenia



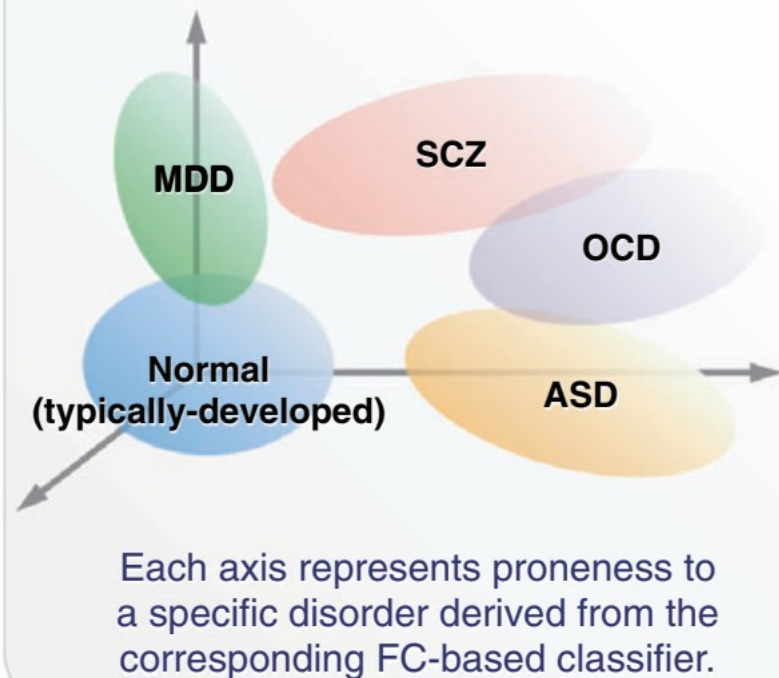
N. Yahata et al (2016): 29 wybrane regiony (ROI) i siła 16 najważniejszych połączeń pozwala rozpoznać autyzm z dokładnością 85% po nauczaniu systemu na pacjentach w Japonii; system w USA bez zmian rozpoznał prawidłowo 75%.

Skłonność do zaburzeń psychicznych

Functional connectivity-based classifiers for mental disorders



Recasting current nosology in more biologically meaningful dimensions



MDD, głęboka depresja, SCZ, schizofrenia, OCD, zaburzenie kompulsyjno-obsesyjne, ASD autyzm. Biomarkery z danych fMRI pozwalają na obiektywne oceny. N. Yahata et al, *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 2017; **71**: 215–237

Hiperszczegółowa pamięć

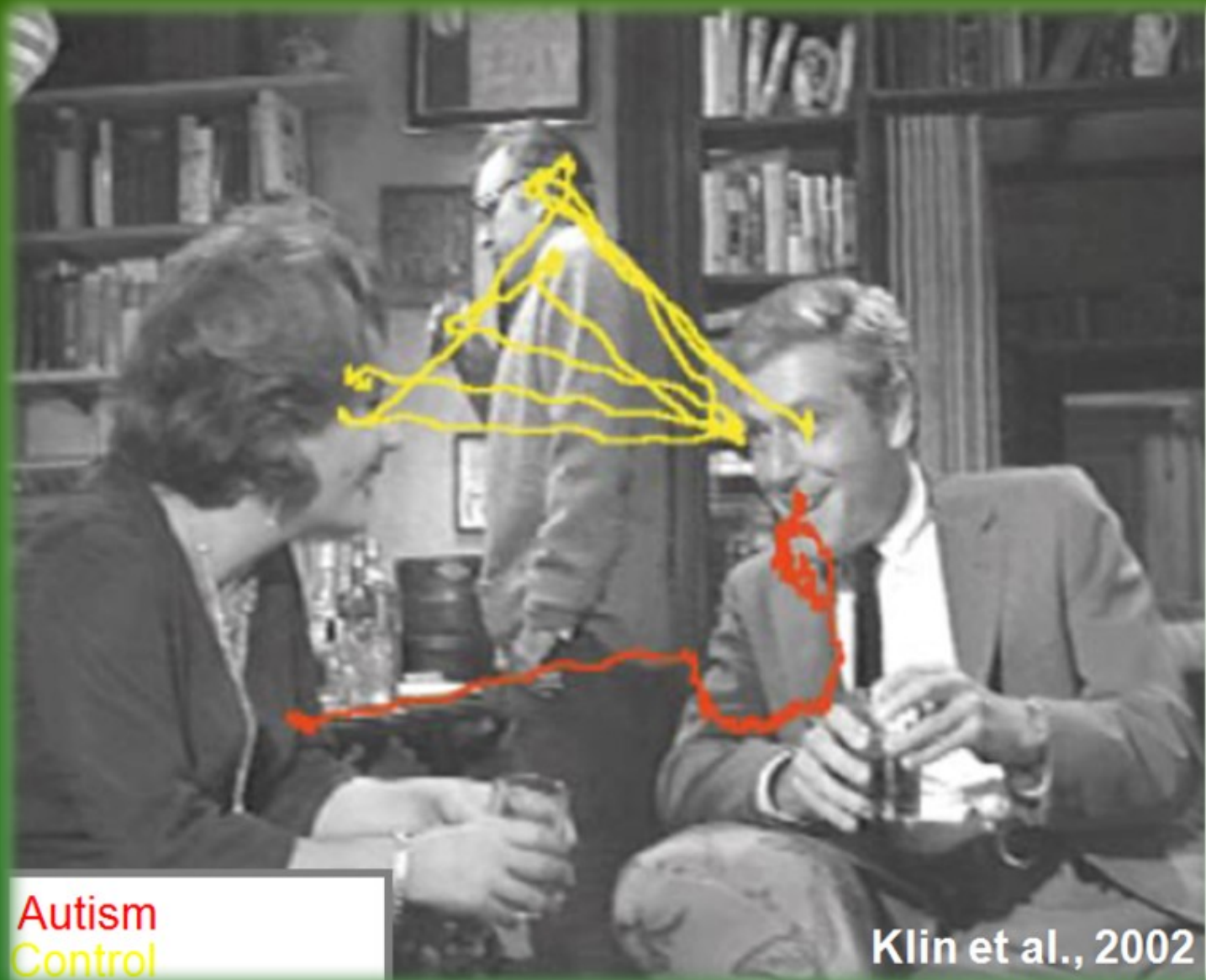


Steven Wiltshire,

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

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

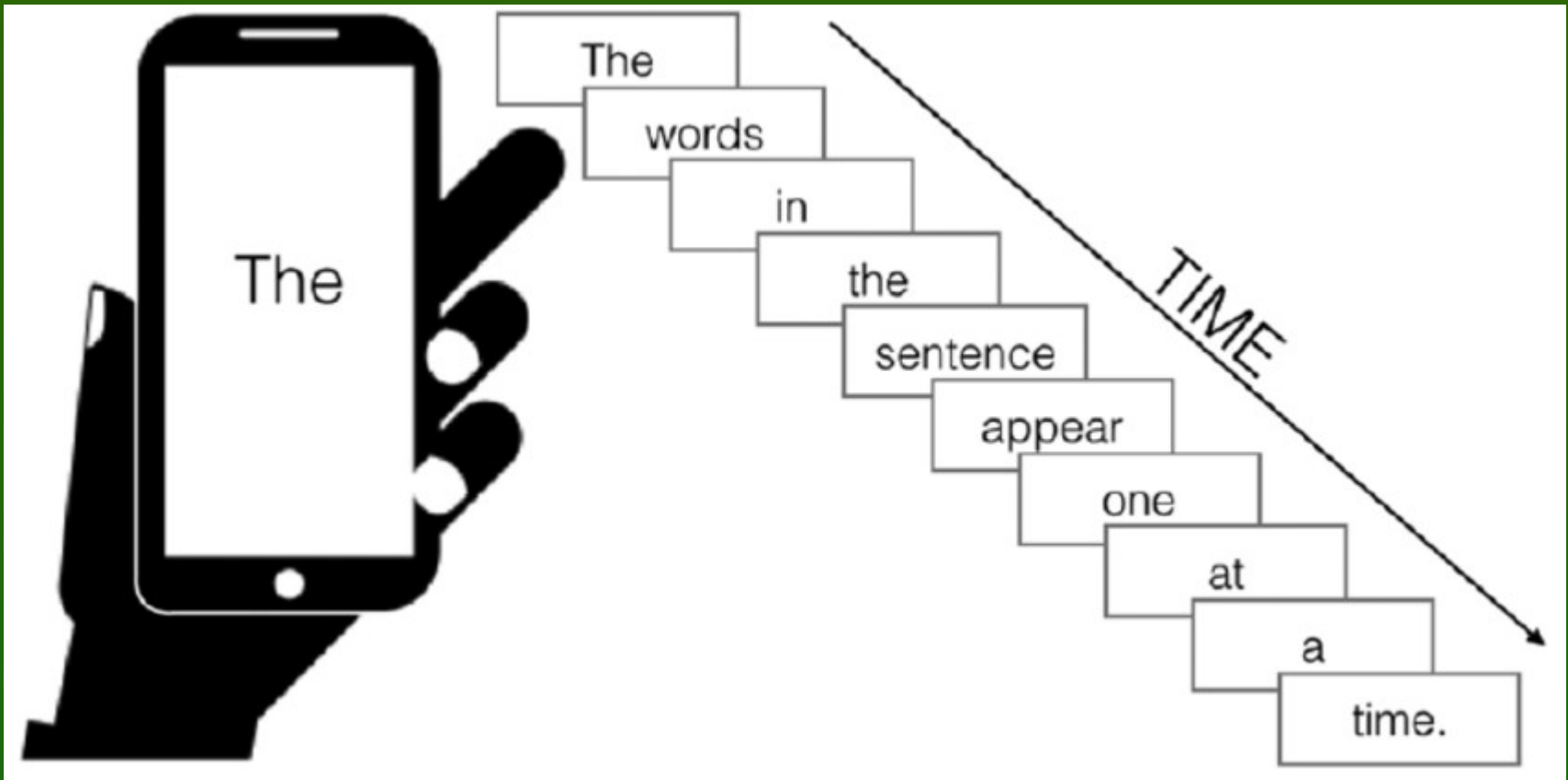
Sakady



Autism
Control

Klin et al., 2002

Rapid Serial Visual Presentation

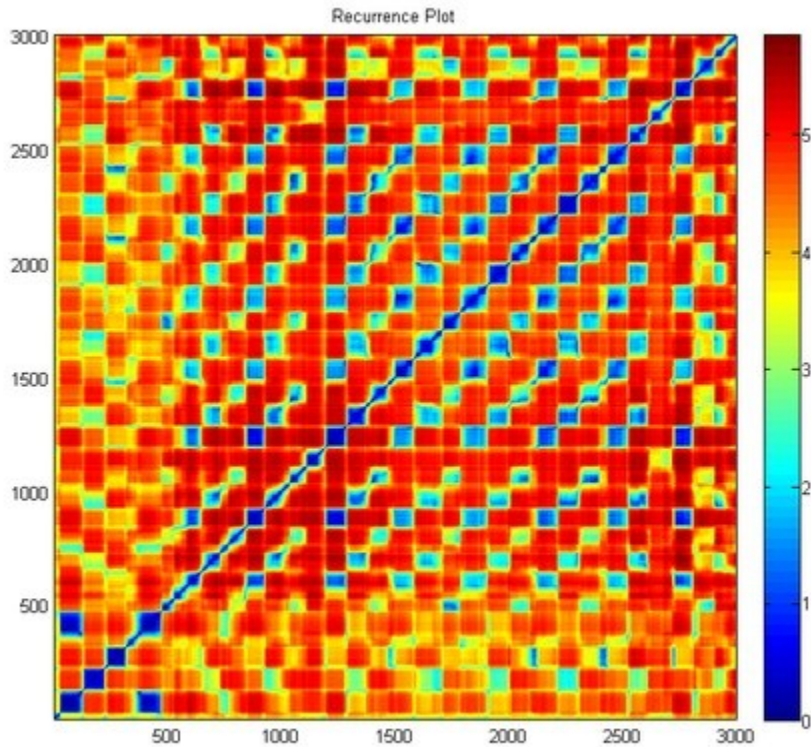


Any RSVP applications for fast reading.

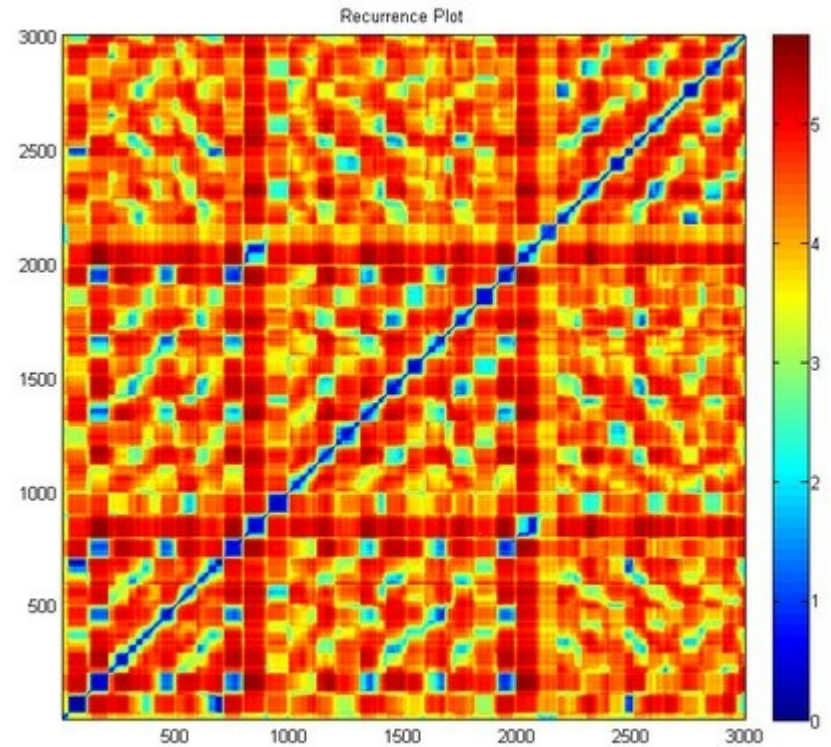
Simulation: showing series of words, looking for attention/associations.

star => flea => tent => lock => tart => hind

RSVP simulations: normal



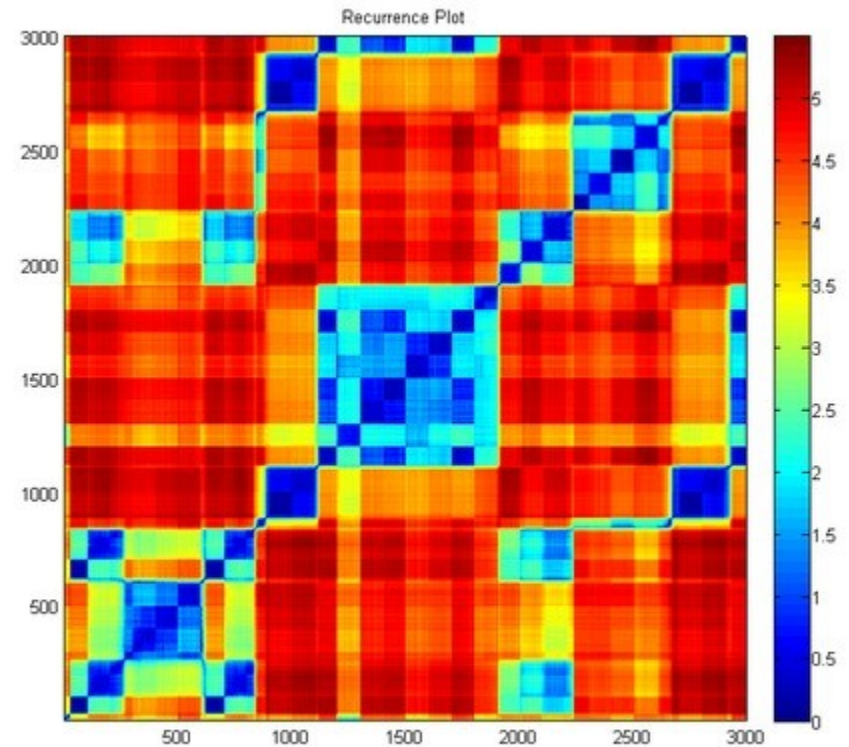
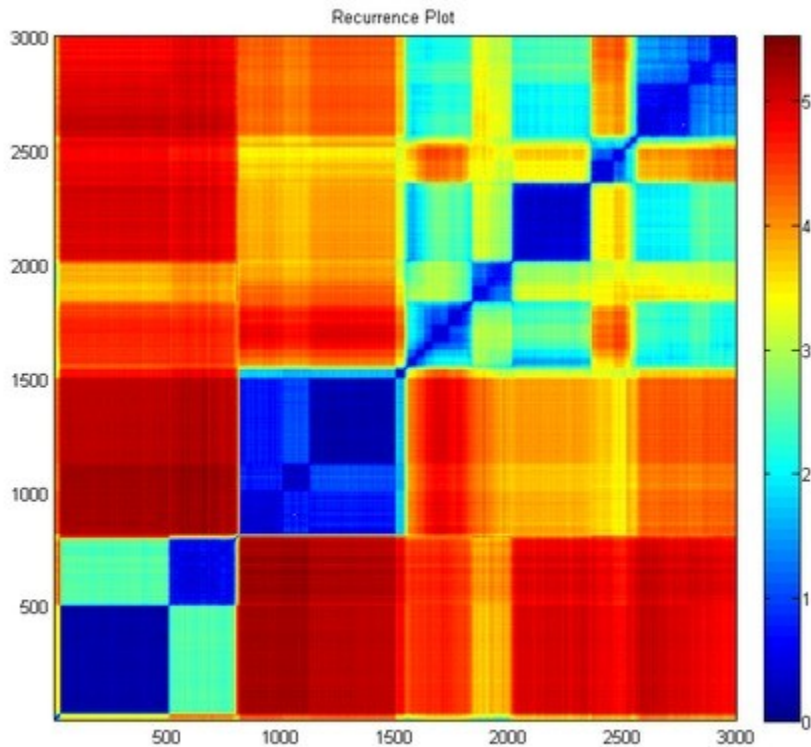
normal presentation
associations as dark bands



Typical case

5x faster presentation
associations disappeared.

RSVP simulations: ASD



Severe ASD case

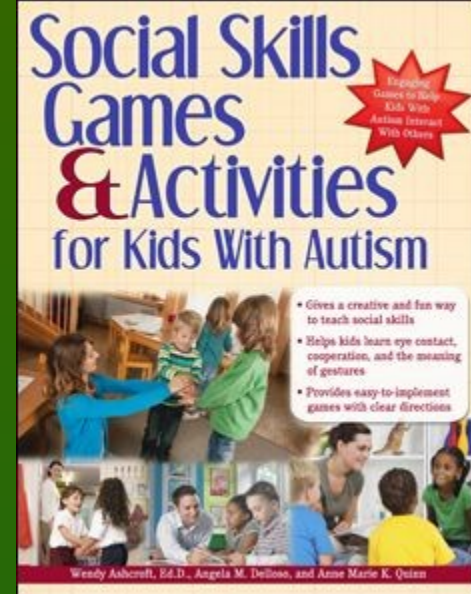
normal presentation

fast presentation enforces changes

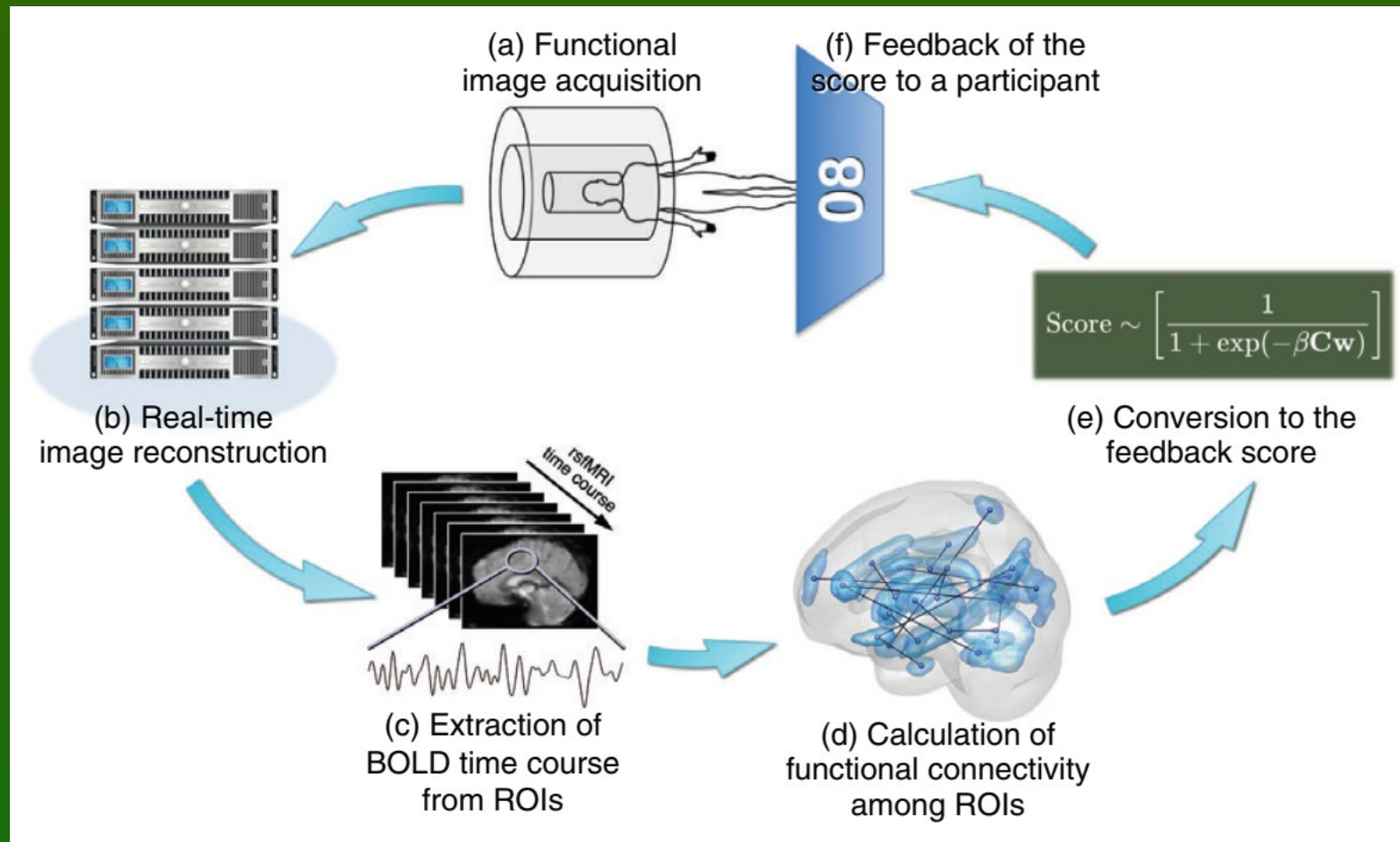
more internal stimulations, but novel states

Co możemy zrobić?

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

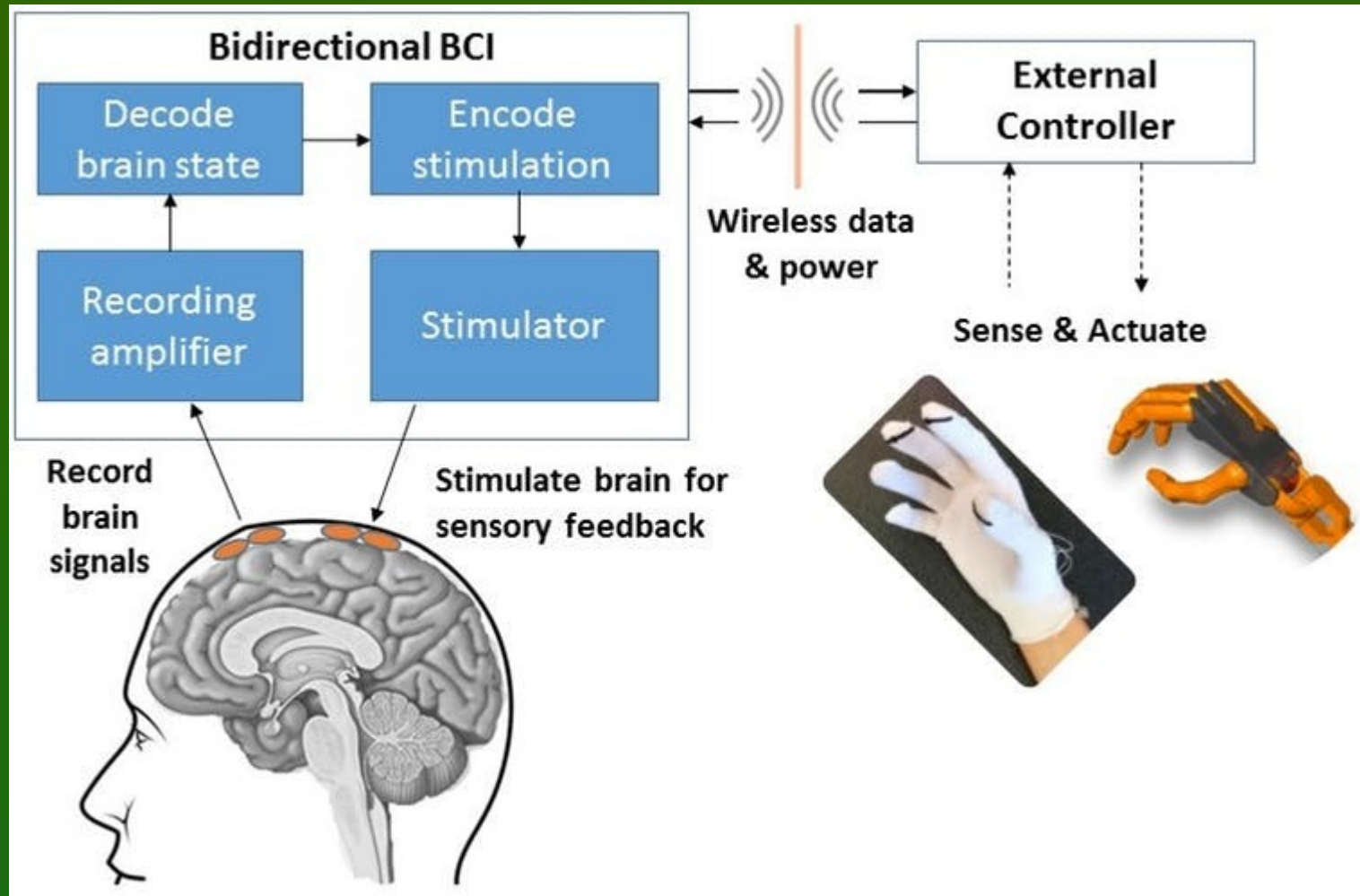


Neurofeedback naprawi?



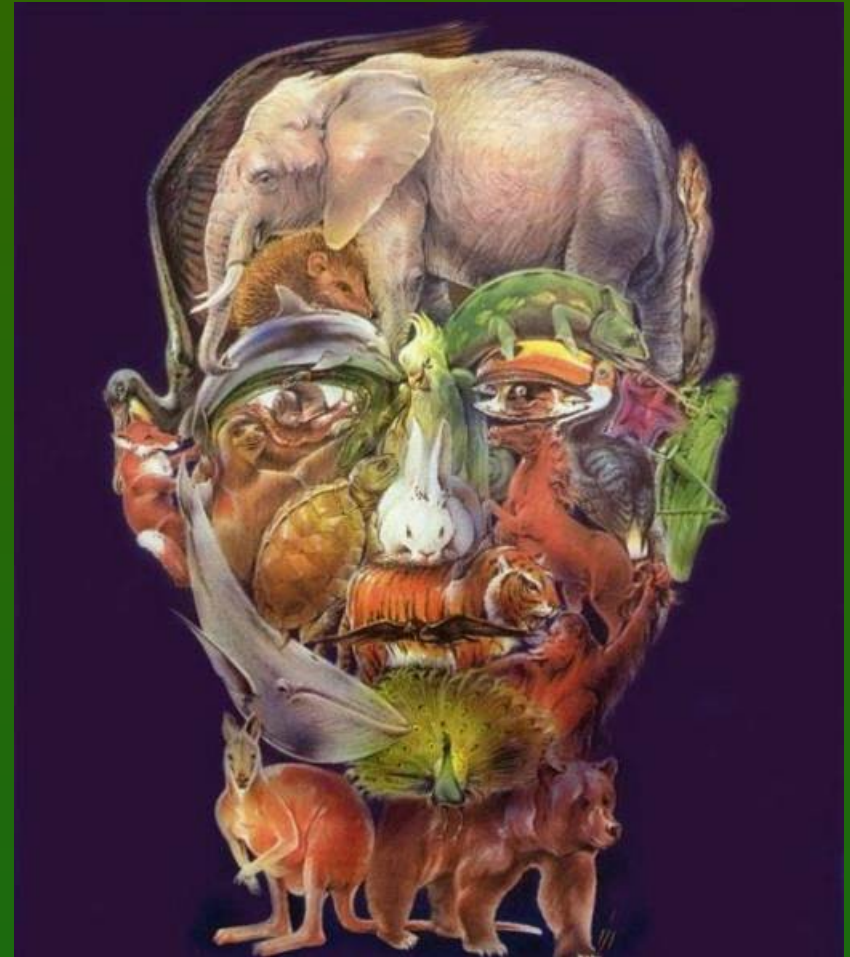
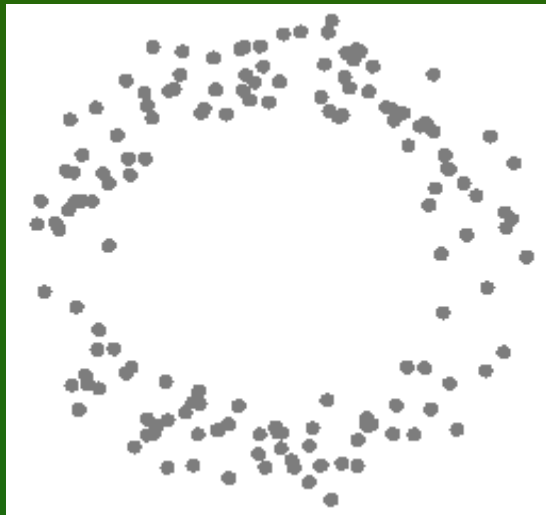
Megumi F, Yamashita A, Kawato M, Imamizu H. Functional MRI neurofeedback training on connectivity between two regions induces long-lasting changes in intrinsic functional network. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 160.

BCBI: Mózg-Komputer-Mózg



BCI + stymulacja mózgu = BCBI – zamknięta pętla, dzięki której mózg zaczyna się przebudowywać. Ciało można zastąpić sygnałami w Wirtualnej Rzeczywistości.

Dziękuję za
synchronizację
neuronów



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