

نقش آمیگدال در اختلالات طیف اوتیسم: مروری تحلیلی بر شواهد ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای با تأکید بر پیامدهای رفتاری

نگار شاهی فرد^۱، زینب مسلمی^۲، زهرا عرفانی مقدم^{۳*}

۱- دبیرستان فرزنانگان ۴، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران negar.shahifard@gmail.com

۲- دبیرستان فرزنانگان ۴، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، تهران moslemizeinab991@gmail.com

۳- دبیر پژوهش، سازمان ملی پرورش استعدادهای درخشان (سمپاد)، دکترای اصلاح نباتات- ژنتیک بیومتری

zahra.erfanimoghadam@alumni.znu.ac.ir

چکیده

اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک اختلال نوروتکاملی ناهمگن است که با نقص در تعاملات اجتماعی، ارتباطات و الگوهای رفتاری تکراری شناخته می‌شود. در سال‌های اخیر، آمیگدال به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ساختارهای درگیر در پردازش هیجانی و اجتماعی مورد توجه قرار گرفته است، اما یافته‌های مربوط به نقش آن در ASD همواره یکدست نبوده‌اند. هدف از این مطالعه، مرور و تحلیل شواهد ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای مرتبط با آمیگدال در ASD و بررسی ارتباط آن با پیامدهای رفتاری و هیجانی بود. این پژوهش به روش مروری انجام شد و منابع علمی منتشرشده در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر بین‌المللی طی سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات منتخب با تمرکز بر یافته‌های تصویربرداری عصبی، داده‌های نوروتکاملی، شواهد ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، و مدل‌های نظری مرتبط با عملکرد آمیگدال تحلیل شدند. یافته‌ها نشان دادند که تغییرات آمیگدال در ASD ماهیتی پویا، ناهمگن و وابسته به مرحله رشد دارند. شواهد تصویربرداری، الگوهای متفاوتی از تغییرات ساختاری، فعالیت کارکردی و اتصال‌پذیری شبکه‌ای آمیگدال را گزارش کردند که تحت تأثیر عواملی مانند سن، اضطراب همبود، ویژگی‌های فردی و تفاوت‌های زیستی قرار داشتند. همچنین، اختلال در تعامل آمیگدال با قشر پیش‌پیشانی و سایر اجزای شبکه اجتماعی-هیجانی با دشواری‌های پردازش اجتماعی، تنظیم هیجان و شناخت اجتماعی ارتباط داشت. شواهد ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی نیز نشان دادند که تغییرات در مسیرهای تنظیم سیناپسی، تعادل تحریک-مهار و تعامل ژن-محیط می‌توانند در شکل‌گیری ناهنجاری‌های مرتبط با آمیگدال نقش داشته باشند. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که آمیگدال را نمی‌توان به‌عنوان یک عامل منفرد در پاتوفیزیولوژی ASD در نظر گرفت، بلکه این ساختار به‌عنوان یک گره کلیدی در شبکه‌ای چندسطحی از فرایندهای نوروتکاملی، هیجانی و اجتماعی عمل می‌کند. بنابراین، تبیین دقیق‌تر ناهمگنی بالینی ASD مستلزم رویکردی تلفیقی است که عوامل ساختاری، شبکه‌ای، مولکولی و رشدی را به‌طور هم‌زمان مدنظر قرار دهد. چنین دیدگاهی می‌تواند زمینه را برای توسعه زیست‌نشانه‌های دقیق‌تر و مداخلات شخصی‌سازی‌شده در آینده فراهم سازد.

کلمات کلیدی: اختلال طیف اوتیسم (ASD)، آمیگدال، اتصال‌پذیری شبکه‌ای، پردازش اجتماعی-هیجانی، اضطراب همبود، نوروتکامل، تصویربرداری عصبی

۱. مقدمه

اختلال طیف اوتیسم (ASD)^۱ یکی از شایع‌ترین اختلالات عصب‌رشدی است که با نقص پایدار در ارتباطات و تعاملات اجتماعی، الگوهای محدود و تکراری رفتار، علایق یا فعالیت‌ها و درجات مختلفی از ناهنجاری‌های شناختی و هیجانی مشخص می‌شود. این اختلال با ناهمگنی بالینی گسترده‌ای همراه است؛ به‌طوری‌که شدت علائم، توانایی‌های شناختی، مهارت‌های زبانی و ویژگی‌های رفتاری در افراد مبتلا تفاوت قابل توجهی دارد [1]. براساس برآوردهای اخیر، شیوع ASD در سطح جهانی و به‌ویژه در کشورهای توسعه‌یافته روندی افزایشی نشان داده است که این امر اهمیت شناخت بهتر سازوکارهای عصبی زیربنایی آن را دوچندان می‌سازد [2, 3].

اگرچه مطالعات ژنتیکی، مولکولی و تصویربرداری عصبی طی دو دهه اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در شناخت پاتوفیزیولوژی اوتیسم ایجاد کرده‌اند، هنوز هیچ مدل واحدی قادر به تبیین کامل طیف گسترده تظاهرات بالینی این اختلال نیست. در این میان، پژوهشگران توجه ویژه‌ای به مدارهای مغزی مرتبط با شناخت اجتماعی، پردازش هیجان و تنظیم رفتارهای بین‌فردی معطوف کرده‌اند. زیرا بسیاری از علائم اصلی ASD در این حوزه‌ها بروز می‌یابند [4, 5]. مطالعات تصویربرداری ساختاری و عملکردی نشان داده‌اند که نواحی مختلفی از مغز از جمله قشر پیش‌پیشانی، شکنج گیجگاهی فوقانی، اینسولا، شبکه نورون‌های آینه‌ای و ساختارهای دستگاه لیمبیک در پاتوفیزیولوژی اوتیسم نقش دارند [4, 6]. در میان این ساختارها، آمیگدال^۲ به دلیل جایگاه محوری خود در پردازش هیجان، تشخیص محرک‌های اجتماعی، ارزیابی تهدید، یادگیری هیجانی و پردازش چهره، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین کانون‌های پژوهش در ASD مطرح شده است [7]. آمیگدال بخشی از سیستم لیمبیک محسوب می‌شود و از طریق ارتباطات گسترده با قشر پیش‌پیشانی، هیپوکامپ، قشر کمربندی و سایر نواحی اجتماعی مغز، در شکل‌گیری رفتارهای اجتماعی و تنظیم پاسخ‌های هیجانی نقش اساسی ایفا می‌کند. ازاین‌رو، هرگونه اختلال در ساختار یا عملکرد این ناحیه می‌تواند پیامدهای قابل توجهی بر تعاملات اجتماعی و پردازش اطلاعات هیجانی داشته باشد؛ دو حوزه‌ای که از مهم‌ترین چالش‌های افراد مبتلا به اوتیسم به شمار می‌روند [7, 8].

نظریه آمیگدال در اوتیسم که نخستین بار برای تبیین نقص‌های اجتماعی بیماران ASD مطرح شد، بیان می‌کند که اختلال عملکرد این ساختار ممکن است عامل اصلی مشکلات مربوط به شناخت اجتماعی، تماس چشمی و درک حالات هیجانی دیگران باشد [8]. بااین‌حال، یافته‌های پژوهشی در سال‌های بعد تصویری پیچیده‌تر ارائه کردند. برخی مطالعات افزایش حجم آمیگدال را در دوران کودکی گزارش کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر کاهش حجم یا عدم تفاوت معنادار را در نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به ASD نشان داده‌اند [9, 10]. این ناهمگونی نشان می‌دهد که تغییرات آمیگدال ممکن است ماهیتی تحولی داشته و تحت تأثیر سن، شدت علائم و ناهمگنی زیستی افراد مبتلا قرار گیرد. علاوه بر تغییرات ساختاری، مطالعات تصویربرداری عملکردی نیز نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. برخی پژوهش‌ها از بیش‌فعالی آمیگدال در پاسخ به محرک‌های اجتماعی و هیجانی حمایت می‌کنند. در حالی که برخی دیگر کاهش فعالیت یا الگوهای غیرطبیعی پردازش اطلاعات اجتماعی را نشان داده‌اند [11]. این اختلاف یافته‌ها موجب شده است که پژوهشگران از دیدگاه سنتی مبتنی بر اختلال یک ناحیه منفرد فاصله گرفته و بر نقش شبکه‌های عصبی گسترده‌تر تأکید کنند. در این چارچوب، آمیگدال به‌عنوان

1- Autism Spectrum Disorder

2- Amygdala

بخشی از شبکه مغز اجتماعی در نظر گرفته می‌شود که اختلال در ارتباطات عملکردی آن با قشر پیش‌پیشانی، قشر کمر بندی قدامی و سایر نواحی مرتبط با شناخت اجتماعی می‌تواند در بروز علائم ASD نقش داشته باشد [12].

در سال‌های اخیر، رویکردهای شبکه‌ای و اتصال محور^۱ چشم‌انداز جدیدی برای درک پاتوفیزیولوژی اوتیسم فراهم کرده‌اند. این دیدگاه‌ها بیان می‌کنند که بسیاری از ویژگی‌های رفتاری ASD نه صرفاً ناشی از اختلال در یک ساختار خاص، بلکه حاصل برهم خوردن تعاملات میان شبکه‌های گسترده مغزی هستند. در این میان، آمیگدال به‌عنوان یک گره مرکزی در شبکه‌های هیجانی و اجتماعی مغز، جایگاهی ویژه در مدل‌های جدید عصب‌شناختی اوتیسم یافته است [12, 13]. با وجود حجم قابل توجه پژوهش‌های انجام‌شده، هنوز اجماع روشنی درباره ماهیت دقیق نقش آمیگدال در ASD وجود ندارد و یافته‌های ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای در برخی موارد متناقض به نظر می‌رسند. همچنین بسیاری از مطالعات به بررسی جداگانه این ابعاد پرداخته‌اند و کمتر تلاشی برای تلفیق نتایج در قالب یک چارچوب تحلیلی جامع صورت گرفته است. از این‌رو، انجام یک مرور تحلیلی که بتواند شواهد موجود را در ابعاد ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای به‌صورت یکپارچه بررسی کند، ضروری به نظر می‌رسد. هدف مقاله حاضر، مرور و تحلیل انتقادی شواهد مربوط به نقش آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم و بررسی ارتباط تغییرات ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای این ناحیه با پیامدهای رفتاری ASD است. همچنین تلاش می‌شود با تلفیق یافته‌های موجود، تصویری جامع‌تر از جایگاه آمیگدال در پاتوفیزیولوژی اوتیسم ارائه شده و مسیرهای پژوهشی آینده در این حوزه تبیین گردد.

۲. یافته‌ها:

۲-۱. نورواناتومی، زیرهسته‌ها و سازمان شبکه‌ای-عملکردی آمیگدال

آمیگدال مجموعه‌ای پیچیده از هسته‌های عصبی است که در بخش قدامی-میانی لوب گیجگاهی قرار گرفته و یکی از اجزای اصلی سامانه لیمبیک محسوب می‌شود. اگرچه این ساختار به‌طور سنتی به‌عنوان مرکز پردازش هیجان شناخته می‌شد، شواهد حاصل از مطالعات تصویربرداری پیشرفته، ردیابی اتصالات عصبی و نقشه‌برداری عملکردی نشان داده‌اند که آمیگدال یک واحد یکنواخت نیست، بلکه از چندین زیرهسته متمایز تشکیل شده است که هر یک دارای الگوهای اتصال، سازمان سلولی و نقش‌های عملکردی اختصاصی هستند. این ناهمگنی ساختاری، مبنای بسیاری از تفاوت‌های مشاهده‌شده در پردازش هیجانی، اجتماعی و شناختی در انسان محسوب می‌شود [11, 14].

از دیدگاه نورواناتومیک، آمیگدال شامل سه مجموعه اصلی است: مجموعه بازولترال^۲، هسته مرکزی^۳ و مجموعه قشری-میانی^۴. مجموعه بازولترال گسترده‌ترین بخش آمیگدال است و عمدتاً ورودی‌های حسی پردازش‌شده را از نواحی مختلف قشر مخ دریافت می‌کند. این زیرمجموعه در ارزیابی اهمیت هیجانی محرک‌ها، پردازش چهره، تفسیر تماس چشمی و یادگیری

1- Connectivity-Based Approaches
 2- Basolateral Complex; BLA
 3- Central Nucleus
 4- Corticomedial Complex

تداعی‌های اجتماعی نقش محوری دارد. در مقابل، هسته مرکزی مهم‌ترین مسیر خروجی آمیگدال به شمار می‌رود و از طریق ارتباط با هیپوتالاموس و ساقه مغز، پاسخ‌های خودکار و رفتاری مرتبط با ترس، اضطراب و تهدید را تنظیم می‌کند. مجموعه قشری-میانی نیز بیشتر در پردازش اطلاعات بویایی، انگیزشی و برخی رفتارهای غریزی مشارکت دارد [14]. اهمیت این سازمان زیرهسته‌ای در مطالعه اختلال طیف اوتیسم (ASD) در سال‌های اخیر بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. یافته‌های حاصل از تصویربرداری با قدرت تفکیک بالا نشان می‌دهند که تغییرات مشاهده‌شده در آمیگدال افراد مبتلا به ASD الزاماً کل ساختار را دربر نمی‌گیرد، بلکه ممکن است به زیرهسته‌های خاص یا مدارهای عملکردی مشخص محدود باشد. این موضوع می‌تواند بخشی از ناهمگونی و گاه تناقض موجود در نتایج مطالعات تصویربرداری را توضیح دهد. در واقع، شواهد جدید از این فرضیه حمایت می‌کنند که اختلالات اجتماعی و هیجانی در ASD بیشتر بازتاب ناهنجاری در مدارهای اختصاصی آمیگدال هستند تا آسیب یا نقص یکپارچه کل این ساختار [11, 15].

فراتر از سازمان درونی، آمیگدال به‌عنوان یکی از گره‌های مرکزی شبکه مغز اجتماعی^۱ عمل می‌کند. این ساختار از طریق ارتباطات گسترده با قشر پیش‌پیشانی، قشر اوربیتوفرونتال، قشر کمربندی قدامی، اینسولا، هیپوکامپ و شکنج گیجگاهی فوقانی، در تنظیم رفتارهای اجتماعی، همدلی، پردازش هیجان و تصمیم‌گیری اجتماعی مشارکت دارد. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که بسیاری از کارکردهای آمیگدال نه در سطح یک ناحیه منفرد، بلکه در قالب تعاملات شبکه‌ای گسترده قابل تبیین هستند. به همین دلیل، دیدگاه‌های نوین علوم اعصاب از مدل ناحیه‌ای به سمت مدل شبکه‌ای در مطالعه آمیگدال و اوتیسم حرکت کرده‌اند [11, 16]. مطالعات جدید مبتنی بر تحلیل زیرهسته‌های آمیگدال همچنین نشان داده‌اند که برخی تغییرات ساختاری در ASD ممکن است به‌طور انتخابی در زیرهسته‌هایی رخ دهند که با پردازش اضطراب و تهدید ارتباط بیشتری دارند. برای مثال، تفاوت‌های حجمی در برخی زیرهسته‌های بازولترال و مرکزی با شدت اضطراب همبود در کودکان و نوجوانان مبتلا به ASD ارتباط نشان داده‌اند. این یافته‌ها بیانگر آن است که بخشی از تغییرات مشاهده‌شده در آمیگدال ممکن است نه تنها با علائم اصلی اوتیسم، بلکه با ویژگی‌های هیجانی همراه نیز مرتبط باشند [15, 17]. از منظر فرگشتی نیز آمیگدال یکی از ساختارهای نسبتاً قدیمی مغز مهره‌داران محسوب می‌شود، اما در انسان به دلیل گسترش ارتباطات آن با نواحی قشری عالی، به بخشی اساسی از سامانه‌های شناخت اجتماعی تبدیل شده است. این ویژگی سبب شده است که اختلال در سازمان ساختاری یا شبکه‌ای آمیگدال بتواند پیامدهایی فراتر از پردازش هیجان داشته و طیف وسیعی از رفتارهای اجتماعی، شناختی و انطباقی را تحت تأثیر قرار دهد [18, 19].

در مجموع، شواهد معاصر نشان می‌دهند که آمیگدال را نمی‌توان یک ساختار یکنواخت و مستقل تلقی کرد. این ساختار از زیرهسته‌های تخصص‌یافته‌ای تشکیل شده است که در قالب شبکه‌های گسترده مغزی عمل می‌کنند و هر یک سهم متفاوتی در پردازش هیجان، شناخت اجتماعی و تنظیم رفتار دارند. از این‌رو، درک نقش آمیگدال در ASD مستلزم توجه هم‌زمان به سازمان زیرهسته‌ای، پویایی‌های رشدی و تعاملات شبکه‌ای آن است. رویکردی که در سال‌های اخیر به یکی از چارچوب‌های غالب در پژوهش‌های علوم اعصاب اوتیسم تبدیل شده است.

1- Social Brain Network

۲-۲. اختلالات عملکردی آمیگدال در ASD: شواهد تصویربرداری عصبی

مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI)^۱ طی دو دهه گذشته نقش محوری در بررسی مبانی عصبی اختلال طیف اوتیسم (ASD) ایفا کرده‌اند و آمیگدال را به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ساختارهای درگیر در پردازش اجتماعی و هیجانی معرفی کرده‌اند. با این حال، برخلاف انتظار اولیه، یافته‌های حاصل از مطالعات fMRI الگوی یکنواختی از عملکرد آمیگدال را نشان نداده‌اند. در حالی که برخی پژوهش‌ها کاهش فعالیت آمیگدال را در پاسخ به محرک‌های اجتماعی، به‌ویژه چهره‌های هیجانی و نشانه‌های بین‌فردی گزارش کرده‌اند، مطالعات دیگر از افزایش فعالیت یا پاسخ‌های بیش‌واکنش‌گرایانه آمیگدال در شرایط مشابه حمایت می‌کنند. این ناهمگونی بیانگر آن است که اختلال عملکرد آمیگدال در ASD را نمی‌توان صرفاً به صورت کم‌فعالی یا بیش‌فعالی تفسیر کرد، بلکه باید آن را در چارچوب تعامل عوامل رشدی، شناختی و بالینی بررسی نمود [10, 11].

یکی از حوزه‌های مهم پژوهش، بررسی پاسخ آمیگدال به محرک‌های اجتماعی، به‌ویژه چهره انسان و تماس چشمی، بوده است. آمیگدال در افراد سالم نقش اساسی در ارزیابی اهمیت اجتماعی و هیجانی چهره‌ها دارد. با این حال، در افراد مبتلا به ASD، الگوهای پاسخ‌دهی این ساختار اغلب غیرمعمول است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که اجتناب از نگاه مستقیم به چشم‌ها در برخی افراد مبتلا به اوتیسم ممکن است نه ناشی از کاهش انگیزش اجتماعی، بلکه حاصل افزایش حساسیت آمیگدال به محرک‌های اجتماعی و تجربه ذهنی تهدید باشد. در این چارچوب، تماس چشمی می‌تواند به‌عنوان یک محرک هیجانی بیش‌ازحد برانگیزاننده عمل کرده و منجر به فعال‌سازی بیش از حد مدارهای لیمبیک شود [20, 21]. این یافته‌ها با مدل‌های مبتنی بر بیش‌برانگیختگی هیجانی، از جمله نظریه جهان شدید^۲، همخوانی دارند. در مقابل، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که زمانی که توجه افراد مبتلا به ASD به‌طور صریح به ناحیه چشم هدایت می‌شود، پاسخ آمیگدال می‌تواند به الگوهای نزدیک به افراد تیپیکال برسد. این موضوع نشان می‌دهد که تفاوت‌های مشاهده‌شده لزوماً ناشی از ناتوانی بنیادی در پردازش اطلاعات اجتماعی نیستند، بلکه ممکن است تا حدی بازتاب تفاوت در تخصیص توجه، راهبردهای پردازش شناختی یا تجربه‌های هیجانی فرد باشند [20, 21].

علاوه بر فعالیت موضعی آمیگدال، مطالعات fMRI مبتنی بر اتصال‌پذیری عملکردی^۳ نیز اطلاعات ارزشمندی درباره نقش این ساختار در ASD فراهم کرده‌اند. شواهد حاصل از تصویربرداری حالت استراحت^۴ نشان می‌دهد که الگوهای ارتباطی آمیگدال با نواحی مختلف مغز اجتماعی از جمله قشر پیش‌پیشانی میانی، قشر کمربندی قدامی، اینسولا و شکنج گنجگاهی فوقانی در افراد مبتلا به ASD دچار تغییر می‌شود. بسیاری از مطالعات کاهش هماهنگی عملکردی میان آمیگدال و نواحی تنظیم‌کننده شناختی را گزارش کرده‌اند؛ تغییری که می‌تواند در بروز دشواری‌های مرتبط با تنظیم هیجان، درک نشانه‌های اجتماعی و تصمیم‌گیری بین‌فردی نقش داشته باشد [13, 16].

1- Functional Magnetic Resonance Imaging

2- Intense World Theory

3- Functional Connectivity

4- Resting-State fMRI

در سال‌های اخیر، تحلیل‌های مبتنی بر داده‌های چندمرکزی و نمونه‌های بزرگ نیز نشان داده‌اند که یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های عصبی ASD، ناهمگنی قابل توجه الگوهای عملکردی آمیگدال است. به عبارت دیگر، همه افراد مبتلا به ASD یک الگوی واحد از فعالیت یا اتصال‌پذیری آمیگدال را نشان نمی‌دهند. عواملی نظیر سن، جنس، شدت علائم، اضطراب همبود، توانایی‌های شناختی و تفاوت‌های ژنتیکی می‌توانند بر الگوهای مشاهده‌شده تأثیر بگذارند. این دیدگاه نوین، بسیاری از تناقض‌های موجود در مطالعات پیشین را توضیح داده و از رویکردهای مبتنی بر زیرگروه‌بندی زیستی^۱ در پژوهش‌های آینده حمایت می‌کند [11, 22]. عامل مهم دیگری که در تفسیر یافته‌های fMRI باید مورد توجه قرار گیرد، نقش اختلالات همبود به‌ویژه اضطراب است. مطالعات نشان داده‌اند که شدت اضطراب می‌تواند با میزان فعالیت آمیگدال و الگوهای اتصال‌پذیری آن ارتباط داشته باشد و در برخی موارد بخش قابل توجهی از تفاوت‌های مشاهده‌شده میان افراد مبتلا به ASD و افراد تیپیکال را تبیین کند. از این رو، بسیاری از پژوهشگران بر ضرورت کنترل متغیرهای هیجانی همراه در مطالعات تصویربرداری تأکید کرده‌اند [15, 23].

در نهایت، شواهد موجود نشان می‌دهند که اختلال عملکرد آمیگدال در ASD پدیده‌ای چندبعدی است که تنها به تغییر در سطح فعالیت یک ناحیه مغزی محدود نمی‌شود، بلکه حاصل برهم‌کنش پیچیده میان پردازش هیجانی، تنظیم توجه، اتصال‌پذیری شبکه‌ای و عوامل فردی است. بنابراین، درک دقیق نقش آمیگدال در اوتیسم مستلزم گذار از رویکردهای ناحیه‌محور به چارچوب‌های شبکه‌ای و تحولی است؛ رویکردی که امروزه به یکی از محورهای اصلی پژوهش‌های علوم اعصاب اوتیسم تبدیل شده است.

۳-۲. تغییرات رشدی آمیگدال در ASD

یکی از مهم‌ترین و در عین حال بحث‌برانگیزترین موضوعات در پژوهش‌های مرتبط با آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم (ASD)، بررسی مسیر تحول رشدی این ساختار در طول دوران کودکی، نوجوانی و بزرگسالی است. در حالی که مطالعات اولیه، ناهنجاری‌های آمیگدال را به‌عنوان ویژگی‌هایی نسبتاً ثابت و پایدار در نظر می‌گرفتند، شواهد حاصل از مطالعات طولی و تصویربرداری‌های چندمرحله‌ای نشان داده‌اند که رشد آمیگدال در ASD فرایندی پویا، غیرخطی و وابسته به سن است. این دیدگاه تحولی، امروزه به یکی از چارچوب‌های اصلی تبیین ناهمگونی یافته‌های نورواناتومیک در اوتیسم تبدیل شده است [10, 24, 25].

مطالعات تصویربرداری ساختاری نشان داده‌اند که در بسیاری از کودکان خردسال مبتلا به ASD، به‌ویژه در سال‌های نخست زندگی، حجم آمیگدال نسبت به کودکان با رشد تیپیکال بزرگ‌تر است. این افزایش حجم اغلب پیش از بروز کامل علائم اجتماعی مشاهده می‌شود و از این رو احتمال داده شده است که یکی از نشانگرهای اولیه تغییرات عصبی در اوتیسم باشد. با این حال، مطالعات پیگیری طولی نشان داده‌اند که این تفاوت حجمی در طول رشد ثابت باقی نمی‌ماند و در برخی افراد در دوران نوجوانی کاهش یافته یا به مقادیر نزدیک به گروه کنترل می‌رسد. چنین الگویی از فرضیه رشد شتاب‌یافته

1- Biological Stratification

اولیه (Early Accelerated Growth) حمایت می‌کند؛ فرضیه‌ای که بیان می‌کند برخی ساختارهای مغزی در اوایل رشد دچار افزایش سرعت رشد شده و سپس مسیر تحول آن‌ها تغییر می‌کند [9, 24].

در سال‌های اخیر، تمرکز پژوهش‌ها از اندازه کلی آمیگدال به بررسی زیرهسته‌های اختصاصی آن معطوف شده است. مطالعات مبتنی بر تصویربرداری با وضوح بالا و الگوریتم‌های تفکیک زیرهسته‌ای نشان داده‌اند که تغییرات رشدی در ASD به‌طور یکنواخت در تمام بخش‌های آمیگدال رخ نمی‌دهد. برخی زیرهسته‌ها، به‌ویژه بخش‌های مرتبط با پردازش هیجان، تهدید و اضطراب، حساسیت بیشتری به تغییرات تحولی نشان می‌دهند. این یافته‌ها از این دیدگاه حمایت می‌کنند که ناهمگنی بالینی ASD ممکن است تا حدی بازتاب تفاوت در مسیر رشد زیرسامانه‌های اختصاصی آمیگدال باشد [15, 17]. علاوه بر تغییرات ساختاری، مطالعات اخیر بر این نکته تأکید دارند که رشد آمیگدال را نمی‌توان مستقل از تحول شبکه‌های مغزی بررسی کرد. در واقع، آمیگدال از نخستین سال‌های زندگی در تعامل گسترده با قشر پیش‌پیشانی، قشر کمربندی قدامی، اینسولا و سایر اجزای شبکه مغز اجتماعی قرار دارد. شواهد حاصل از تصویربرداری عملکردی نشان داده‌اند که در کودکان مبتلا به ASD، الگوهای اتصال‌پذیری آمیگدال با این نواحی از سنین بسیار پایین دچار تغییر است و این تفاوت‌ها در طول رشد می‌توانند مسیرهای متفاوتی را طی کنند. از این منظر، تغییرات حجمی آمیگدال ممکن است بازتاب فرآیندهای گسترده‌تری در سازمان‌یابی شبکه‌های اجتماعی مغز باشند، نه صرفاً تغییرات موضعی یک ساختار منفرد [12, 16].

یکی از یافته‌های مهم پژوهش‌های اخیر، وجود ناهمگنی تحولی قابل‌توجه در ASD است. همه افراد مبتلا به اوتیسم مسیر رشدی مشابهی را تجربه نمی‌کنند و عواملی مانند شدت علائم، سطح عملکرد شناختی، جنسیت، اضطراب همبود، زمینه ژنتیکی و شرایط محیطی می‌توانند بر روند تحول آمیگدال تأثیر بگذارند. به همین دلیل، بسیاری از پژوهشگران معتقدند که استفاده از میانگین‌های گروهی ممکن است بخشی از تفاوت‌های فردی مهم را پنهان کند و در آینده باید از رویکردهای مبتنی بر زیرگروه‌بندی زیستی و تحلیل‌های فردمحور استفاده شود [10, 26, 27]. مطالعات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی نیز شواهدی فراهم کرده‌اند که نشان می‌دهد برخی مسیرهای مولکولی دخیل در تکامل نورونی، مهاجرت سلولی، شکل‌گیری سیناپس‌ها و هرس سیناپسی در ASD دچار تغییر می‌شوند. این تغییرات می‌توانند به‌طور غیرمستقیم بر رشد آمیگدال و سازمان‌یابی مدارهای هیجانی و اجتماعی اثر بگذارند. اگرچه ارتباط دقیق میان عوامل مولکولی و مسیر رشد آمیگدال هنوز به‌طور کامل روشن نشده است، اما داده‌های موجود از وجود تعامل پیچیده میان فرایندهای ژنتیکی، تحولی و شبکه‌ای حمایت می‌کنند [4, 28]. در مجموع، شواهد معاصر نشان می‌دهند که رشد آمیگدال در ASD فرایندی غیرخطی، ناهمگن و وابسته به تعامل عوامل زیستی، رشدی و محیطی است. بنابراین، تفسیر تفاوت‌های ساختاری آمیگدال بدون توجه به سن، مرحله رشد، زیرهسته‌های درگیر، وضعیت بالینی و الگوهای اتصال‌پذیری مغزی می‌تواند گمراه‌کننده باشد. این دیدگاه تحولی نه تنها بسیاری از تناقض‌های موجود در ادبیات پژوهشی را توضیح می‌دهد، بلکه زمینه مناسبی برای درک بهتر اختلالات اتصال‌پذیری آمیگدال در شبکه‌های اجتماعی مغز فراهم می‌کند که در بخش بعدی مورد بحث قرار خواهد گرفت (جدول ۱).



جدول ۱- الگوی عصب‌رشدی تغییرات آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم: تلفیق شواهد ساختاری، عملکردی، شبکه‌ای و بالینی

مرحله رشدی	ویژگی‌های ساختاری آمیگدال	ویژگی‌های عملکردی	ویژگی‌های اتصال‌پذیری شبکه‌ای	تظاهرات بالینی غالب	تبیین عصب‌رشدی
۲ تا ۴ سالگی	افزایش نسبی حجم آمیگدال	پاسخ‌های غیرمعمول اولیه به محرک‌های اجتماعی و هیجانی	تغییرات اولیه در ارتباط با قشر پیش‌پیشانی و شبکه اجتماعی مغز	بروز نخستین نشانه‌های نقص تعامل اجتماعی	رشد شتاب‌یافته اولیه و اختلال احتمالی در پالایش سیناپسی
کودکی میانی	ناهمگنی در الگوهای حجمی و زیر هسته‌ای	الگوهای متغیر کم‌فعالی یا بیش‌فعالی در پردازش اجتماعی	کاهش یا بی‌ثباتی اتصال‌پذیری آمیگدال-پیش‌پیشانی	ظهور تفاوت‌های فردی و اضطراب همبود در بخشی از کودکان	تثبیت تدریجی سازمان‌یابی غیر معمول شبکه‌های اجتماعی-هیجانی
نوجوانی	کاهش تدریجی تفاوت‌های حجمی در برخی افراد	تداوم ناهمگنی پاسخ‌های هیجانی و اجتماعی	تفاوت‌های زیرگروهی در انسجام شبکه‌های مغزی	افزایش ناهمگنی هیجانی، اجتماعی و شناختی	باز سازمان‌یابی شبکه‌ای تحت تأثیر رشد مغز و تجربه اجتماعی
بزرگسالی	کاهش یا فقدان تفاوت حجمی معنادار در برخی نمونه‌ها	الگوهای عملکردی پایدار اما وابسته به زیرگروه زیستی	تثبیت نسبی الگوهای اتصال‌پذیری شبکه‌ای	ناهمگنی بالینی برجسته در عملکرد اجتماعی و هیجانی	برآیند تعامل طولانی مدت عوامل ژنتیکی، محیطی و تحولی

۴-۲. اتصال‌پذیری شبکه‌ای آمیگدال در مدارهای اجتماعی-هیجانی مغز

در سال‌های اخیر، پیشرفت در روش‌های تصویربرداری عصبی و تحلیل شبکه‌های مغزی موجب شده است که دیدگاه سنتی مبتنی بر مطالعه نواحی منفرد مغز جای خود را به رویکردهای شبکه‌محور بدهد. در این چارچوب، آمیگدال نه به‌عنوان یک مرکز هیجان مستقل، بلکه به‌عنوان یکی از گره‌های کلیدی شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز شناخته می‌شود که از طریق ارتباطات گسترده با قشر پیش‌پیشانی، اینسولا، قشر کمربندی قدامی، هیپوکامپ و نواحی گیجگاهی در تنظیم رفتار اجتماعی، پردازش هیجان و تصمیم‌گیری بین‌فردی مشارکت می‌کند. بر این اساس، بسیاری از پژوهشگران امروزه اختلال

طیف اوتیسم (ASD) را نه صرفاً به عنوان اختلال عملکرد یک ناحیه مغزی، بلکه به عنوان نوعی اختلال در سازمان‌یابی و هماهنگی شبکه‌های عصبی گسترده در نظر می‌گیرند [12, 16]. یکی از پایدارترین یافته‌های مطالعات تصویربرداری عملکردی، تغییر در اتصال‌پذیری آمیگدال با قشر پیش‌پیشانی میانی (mpFC) است. این مدار نقش اساسی در تنظیم شناختی هیجان، ارزیابی موقعیت‌های اجتماعی و مهار پاسخ‌های هیجانی نامتناسب دارد. در بسیاری از مطالعات مبتنی بر تصویربرداری حالت استراحت، کاهش هماهنگی عملکردی میان آمیگدال و نواحی پیش‌پیشانی در افراد مبتلا به ASD گزارش شده است. چنین تغییری می‌تواند توانایی فرد در تعدیل پاسخ‌های هیجانی، تفسیر نشانه‌های اجتماعی و سازگاری با موقعیت‌های بین‌فردی را تحت تأثیر قرار دهد [13, 16]. با وجود این، یافته‌های موجود از یک الگوی یکنواخت حمایت نمی‌کنند. برخی مطالعات افزایش اتصال‌پذیری موضعی یا بیش‌اتصال^۱ را در برخی مدارهای مرتبط با آمیگدال گزارش کرده‌اند. در حالی که برخی دیگر کاهش اتصال‌پذیری طول‌برد^۲ را مشاهده کرده‌اند. این ناهمگونی احتمالاً بازتاب تفاوت در سن، جنسیت، شدت علائم، اضطراب همبود، وضعیت شناختی و روش‌های تحلیلی مورد استفاده در مطالعات مختلف است. به همین دلیل، مفهوم دیس‌کانکتیویتی^۳ در سال‌های اخیر جایگزین دیدگاه‌های ساده مبتنی بر کاهش یا افزایش اتصال شده است. این مفهوم بیان می‌کند که مشکل اصلی در ASD ممکن است نه میزان اتصال، بلکه سازمان‌یافتگی و هماهنگی نامناسب شبکه‌های عصبی باشد [11, 12].

علاوه بر مدار آمیگدال-پیش‌پیشانی، شواهد فزاینده‌ای نقش آمیگدال را در شبکه برجستگی^۴ نشان می‌دهند. این شبکه که عمدتاً از اینسولا، قشر کمربندی قدامی و ساختارهای لیمبیک تشکیل شده است، مسئول تشخیص اهمیت محرک‌های محیطی و تخصیص منابع توجهی به اطلاعات مرتبط است. مطالعات نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به ASD، تعامل آمیگدال با شبکه برجستگی ممکن است دچار اختلال شود. پدیده‌ای که می‌تواند به ارزیابی غیرمعمول نشانه‌های اجتماعی و هیجانی منجر گردد. در نتیجه، برخی محرک‌های اجتماعی ممکن است بیش از حد تهدیدکننده یا برعکس، فاقد اهمیت هیجانی کافی تلقی شوند [12, 29]. همچنین آمیگدال با اجزای شبکه اجتماعی مغز، از جمله شکنج گیجگاهی فوقانی، اتصال گیجگاهی-آهیانه‌ای (TPJ)، قشر اوربیتوفرونتال و قشر کمربندی قدامی ارتباط نزدیک دارد. این شبکه در پردازش حالات ذهنی دیگران، همدلی، تشخیص هیجان و شناخت اجتماعی نقش ایفا می‌کند. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که تغییر در الگوهای ارتباطی آمیگدال با این نواحی می‌تواند با شدت مشکلات ارتباط اجتماعی، دشواری در درک هیجان‌های دیگران و اختلال در تعاملات بین‌فردی در ASD مرتبط باشد [16, 26]. از منظر تحولی، شواهد نشان می‌دهند که ناهنجاری‌های اتصال‌پذیری آمیگدال از سال‌های نخست زندگی قابل مشاهده هستند و ممکن است پیش از تثبیت کامل علائم رفتاری ظاهر شوند. این یافته‌ها از فرضیه اختلال اولیه شبکه‌ای حمایت می‌کنند. فرضیه‌ای که بر اساس آن، تغییر در سازمان‌یابی مدارهای اجتماعی-هیجانی در مراحل اولیه رشد می‌تواند زمینه‌ساز ظهور تدریجی علائم اوتیسم باشد [12, 24]. نکته مهم دیگر آن است که تغییرات اتصال‌پذیری آمیگدال تنها با علائم اصلی اوتیسم مرتبط نیستند. بلکه می‌توانند با ویژگی‌های بالینی همراه نظیر اضطراب، حساسیت حسی، دشواری در تنظیم هیجان و رفتارهای تکراری نیز ارتباط داشته باشند. این موضوع نشان

1- Hyperconnectivity
 2- Hypoconnectivity
 3- Dysconnectivity
 4- Salience Network

می‌دهد که آمیگدال در نقطه تلاقی چندین شبکه عصبی قرار دارد و اختلال در عملکرد آن می‌تواند پیامدهای رفتاری متنوعی ایجاد کند [11, 15].

در مجموع، شواهد معاصر از این دیدگاه حمایت می‌کنند که نقش آمیگدال در ASD را باید در قالب یک چارچوب شبکه‌ای تبیین کرد. بر اساس این دیدگاه، مشکلات اجتماعی و هیجانی مشاهده‌شده در اوتیسم صرفاً نتیجه اختلال عملکرد یک ساختار منفرد نیستند، بلکه از تعامل نامتوازن میان آمیگدال و شبکه‌های گسترده تنظیم هیجان، برجستگی و شناخت اجتماعی ناشی می‌شوند. این چارچوب می‌تواند تبیین منسجم‌تری برای ناهمگنی بالینی و عصبی ASD فراهم کرده و زمینه را برای توسعه مداخلات مبتنی بر شبکه‌های مغزی در آینده فراهم سازد.

۵-۲. پیامدهای رفتاری، هیجانی و شناخت اجتماعی اختلال عملکرد آمیگدال در ASD با تأکید بر اضطراب همبود

آمیگدال یکی از اجزای محوری شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز است که از طریق ارتباط گسترده با قشر پیش‌پیشانی، اینسولا، قشر کمربندی قدامی، نواحی گیجگاهی و سایر مؤلفه‌های شبکه مغز اجتماعی، در پردازش هیجان، ارزیابی محرک‌های اجتماعی، تنظیم هیجان و هدایت رفتارهای بین‌فردی نقش اساسی ایفا می‌کند. از این رو، تغییرات ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای آمیگدال که در اختلال طیف اوتیسم (ASD) گزارش شده‌اند، می‌توانند پیامدهای گسترده‌ای در حوزه‌های رفتاری، هیجانی و شناخت اجتماعی ایجاد کنند. شواهد حاصل از مطالعات تصویربرداری عصبی و تحلیل‌های شبکه‌ای نشان می‌دهد که بسیاری از تظاهرات بالینی ASD را می‌توان در چارچوب اختلال عملکرد مدارهای آمیگدال و ارتباطات آن با شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز تبیین کرد [10, 26].

یکی از بارزترین پیامدهای اختلال عملکرد آمیگدال در ASD، نقص در پردازش اطلاعات اجتماعی است. آمیگدال در شرایط طبیعی در تشخیص اهمیت اجتماعی محرک‌هایی مانند چهره، جهت نگاه، حالات هیجانی و نشانه‌های غیرکلامی مشارکت دارد و توجه فرد را به اطلاعات اجتماعی مرتبط هدایت می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تغییر در فعالیت یا اتصال‌پذیری آمیگدال می‌تواند با کاهش توجه به نشانه‌های اجتماعی، اجتناب از تماس چشمی، دشواری در تفسیر حالات هیجانی دیگران و کاهش کارایی تعاملات اجتماعی همراه باشد. علاوه بر این، شدت اختلال در اتصال عملکردی آمیگدال با برخی نواحی قشری با شدت مشکلات ارتباط اجتماعی در افراد مبتلا به ASD همبستگی دارد [16, 26]. آمیگدال همچنین نقش مهمی در تشخیص و تفسیر هیجان‌ها ایفا می‌کند. مطالعات مبتنی بر تصویربرداری عملکردی نشان داده‌اند که بسیاری از افراد مبتلا به ASD در شناسایی حالات هیجانی پیچیده یا مبهم، به‌ویژه هیجان‌های اجتماعی نظیر ترس، شرم و نگرانی، عملکرد متفاوتی نسبت به افراد دارای رشد تیپیکال دارند. این تفاوت‌ها با تغییر در فعالیت مدارهای آمیگدال-قشر پیش‌پیشانی و آمیگدال-گیجگاهی مرتبط دانسته شده‌اند و می‌توانند به برداشت نادرست از موقعیت‌های اجتماعی و دشواری در پیش‌بینی رفتار دیگران منجر شوند [7, 11, 19].

اختلال عملکرد آمیگدال علاوه بر پردازش اجتماعی و هیجانی، بر مؤلفه‌های مختلف شناخت اجتماعی نیز اثر می‌گذارد. شناخت اجتماعی مجموعه‌ای از فرایندهای شناختی شامل درک هیجان‌های دیگران، استنباط حالات ذهنی، همدلی، قضاوت اجتماعی و پیش‌بینی رفتارهای بین‌فردی را دربر می‌گیرد. مطالعات شبکه‌ای اخیر نشان داده‌اند که ناهنجاری در ارتباط

آمیگدال با نواحی کلیدی شبکه مغز اجتماعی، از جمله اتصال گیجگاهی- آهیانه‌ای (TPJ)، قشر اوربیتوفرونتال و قشر کمربندی قدامی، با شدت مشکلات شناخت اجتماعی در ASD ارتباط دارد. این یافته‌ها از این دیدگاه حمایت می‌کنند که بخشی از دشواری‌های اجتماعی مشاهده‌شده در اوتیسم ناشی از اختلال در یکپارچه‌سازی اطلاعات هیجانی و شناختی در سطح شبکه‌های مغزی است [7, 11, 19].

یکی دیگر از پیامدهای مهم اختلال عملکرد آمیگدال، دشواری در تنظیم هیجان است. آمیگدال از طریق تعامل پویا با قشر پیش‌پیشانی میانی در کنترل پاسخ‌های هیجانی، ارزیابی تهدید و سازگاری با موقعیت‌های اجتماعی نقش دارد. مطالعات اتصال‌پذیری عملکردی نشان داده‌اند که کاهش هماهنگی میان آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی می‌تواند با افزایش نوسانات هیجانی، حساسیت بیش از حد به محرک‌های محیطی، دشواری در مدیریت استرس و کاهش انعطاف‌پذیری هیجانی همراه باشد. این اختلالات نه تنها بر کیفیت تعاملات اجتماعی تأثیر می‌گذارند، بلکه زمینه را برای بروز اختلالات روان‌شناختی همراه، به‌ویژه اضطراب، فراهم می‌کنند [15, 18, 19]. در سال‌های اخیر، اضطراب همبود به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده عملکرد آمیگدال در ASD مورد توجه قرار گرفته است. شواهد نشان می‌دهد که بخش قابل‌توجهی از ناهمگنی مشاهده‌شده در مطالعات آمیگدال ممکن است ناشی از تفاوت در شدت اضطراب افراد مورد بررسی باشد. آمیگدال یکی از مهم‌ترین اجزای شبکه پردازش تهدید در مغز است و در شناسایی و ارزیابی محرک‌های بالقوه خطرناک نقش محوری دارد. مطالعات fMRI نشان داده‌اند که افراد مبتلا به ASD همراه با اضطراب بالا، در مواجهه با محرک‌های اجتماعی تهدیدآمیز مانند تماس چشمی مستقیم، چهره‌های خشمگین یا حالات هیجانی منفی، فعالیت بیشتری در آمیگدال نشان می‌دهند. این یافته‌ها بیانگر آن است که بخشی از گزارش‌های مربوط به بیش‌فعالی آمیگدال در ASD ممکن است بازتاب اضطراب همبود باشد، نه ویژگی مشترک تمامی افراد مبتلا به این اختلال [15, 20].

در همین راستا، پژوهش‌های جدید در تفسیر رفتارهای اجتنابی اجتماعی بازنگری ایجاد کرده‌اند. در گذشته، اجتناب از تماس چشمی یا تعامل اجتماعی عمدتاً به کاهش انگیزش اجتماعی نسبت داده می‌شد؛ اما یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که در بخشی از افراد مبتلا به ASD، این رفتارها ممکن است ناشی از تجربه بیش‌ازحد تهدید اجتماعی و برانگیختگی هیجانی باشد. بر اساس این دیدگاه، تماس چشمی می‌تواند برای برخی افراد مبتلا به ASD محرکی با بار هیجانی بالا تلقی شود که موجب فعال‌سازی شدید مدارهای پردازش تهدید و در نتیجه رفتارهای اجتنابی می‌شود. این تفسیر با مدل‌های مبتنی بر بیش‌واکنشی هیجانی و برخی جنبه‌های نظریه جهان شدید همخوانی دارد [20, 30]. مطالعات ساختاری نیز نشان داده‌اند که برخی زیرهسته‌های آمیگدال، به‌ویژه مجموعه بازولترال و هسته مرکزی، با شدت علائم اضطرابی و مشکلات تنظیم هیجان ارتباط دارند. تغییر در حجم یا سازمان‌یافتگی این زیرهسته‌ها می‌تواند با افزایش رفتارهای اضطرابی، حساسیت هیجانی و دشواری در سازگاری اجتماعی همراه باشد. افزون بر این، کاهش اتصال عملکردی میان آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی میانی با افزایش حساسیت به تهدید، اختلال در تنظیم هیجان و تشدید اضطراب در ASD ارتباط دارد؛ موضوعی که از نقش محوری مدار آمیگدال- پیش‌پیشانی در شکل‌گیری تظاهرات هیجانی این اختلال حمایت می‌کند [15, 17, 29]. با وجود این، تمامی افراد مبتلا به ASD الگوی عصبی یکسانی نشان نمی‌دهند. برخی افراد عمدتاً مشکلات شناخت اجتماعی را تجربه می‌کنند، در حالی که در برخی دیگر اضطراب، حساسیت حسی یا اختلال تنظیم هیجان برجسته‌تر است. این ناهمگنی احتمالاً بازتاب تفاوت در مسیرهای عصب‌رشدی، زمینه ژنتیکی و الگوهای اتصال‌پذیری شبکه‌ای است و نشان می‌دهد که رابطه میان آمیگدال و علائم رفتاری ASD باید در چارچوب یک مدل چندعاملی و فردمحور تفسیر شود [26, 27].

در مجموع، شواهد معاصر نشان می‌دهد که اختلال عملکرد آمیگدال در ASD صرفاً یک ناهنجاری موضعی در یک ساختار مغزی نیست، بلکه اختلالی در سطح شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز است که می‌تواند پیامدهای گسترده‌ای در پردازش اجتماعی، شناخت اجتماعی، تنظیم هیجان و اضطراب ایجاد کند. در این میان، اضطراب همبود به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده عملکرد آمیگدال، نقش مهمی در شکل‌دهی ناهمگنی بالینی ASD ایفا می‌کند. این دیدگاه شبکه‌ای و چندسطحی می‌تواند چارچوبی منسجم برای تبیین ارتباط میان تغییرات عصبی و تظاهرات رفتاری اوتیسم فراهم کرده و مبنایی برای توسعه مداخلات تشخیصی و درمانی دقیق‌تر در آینده باشد.

۶-۲. مدل‌ها و چارچوب‌های نظری تبیین‌کننده نقش آمیگدال در ASD

تبیین نقش آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم (ASD) طی دو دهه گذشته از رویکردهای مبتنی بر یک ساختار منفرد به سمت مدل‌های شبکه‌ای، تحولی و چندسطحی تکامل یافته است. این تحول نظری بازتابی از افزایش شواهدی است که نشان می‌دهند علائم اجتماعی و هیجانی ASD را نمی‌توان صرفاً به ناهنجاری یک ناحیه مغزی نسبت داد، بلکه باید آن‌ها را در چارچوب تعاملات پیچیده میان ساختارهای عصبی، فرایندهای رشدی و عوامل ژنتیکی و محیطی تفسیر کرد [10, 26]. نخستین چارچوب تأثیرگذار در این حوزه، نظریه آمیگدال در اوتیسم بود که پیشنهاد می‌کرد بسیاری از نقص‌های اجتماعی مشاهده‌شده در ASD از اختلال عملکرد آمیگدال ناشی می‌شوند. این نظریه بر پایه شباهت‌های رفتاری میان افراد مبتلا به ASD و بیماران دارای آسیب آمیگدال شکل گرفت. از جمله دشواری در تشخیص هیجان‌های چهره‌ای، پردازش نگاه و درک نشانه‌های اجتماعی. اگرچه این دیدگاه نقش محوری آمیگدال را در پژوهش‌های اوتیسم برجسته کرد، اما یافته‌های بعدی نشان دادند که ناهنجاری‌های اجتماعی در ASD را نمی‌توان تنها با تغییرات یک ساختار منفرد توضیح داد [8, 26].

در پی محدودیت‌های رویکرد موضع‌گرایانه، مدل‌های شبکه‌ای یا مغز اجتماعی مطرح شدند. بر اساس این دیدگاه، آمیگدال بخشی از یک شبکه گسترده شامل قشر پیش‌پیشانی میانی، قشر کمربندی قدامی، اینسولا، شکنج گیجگاهی فوقانی و اتصال گیجگاهی-آهیانه‌ای (TPJ) است که در پردازش اطلاعات اجتماعی و تنظیم هیجان نقش دارند. در این چارچوب، علائم ASD حاصل اختلال در هماهنگی و یکپارچگی شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز تلقی می‌شوند، نه صرفاً نقص عملکرد یک ناحیه خاص. مدل شبکه‌ای توانایی بیشتری در تبیین ناهمگنی یافته‌های تصویربرداری عصبی و تفاوت‌های فردی مشاهده‌شده در ASD دارد و امروزه یکی از پذیرفته‌شده‌ترین چارچوب‌های نظری در علوم اعصاب اوتیسم محسوب می‌شود [12, 29]. یکی دیگر از مدل‌های تأثیرگذار، نظریه جهان شدید^۱ است که بر بیش‌واکنشی مدارهای عصبی و افزایش حساسیت پردازش اطلاعات تأکید دارد. این نظریه پیشنهاد می‌کند که در برخی افراد مبتلا به ASD، فعالیت بیش از حد مدارهای لیمبیک، به‌ویژه آمیگدال، می‌تواند موجب تجربه شدید محرک‌های اجتماعی و هیجانی شود و در نتیجه به رفتارهای اجتنابی، اضطراب اجتماعی و کاهش تعاملات بین‌فردی بینجامد. برخی مطالعات تصویربرداری که افزایش پاسخ آمیگدال به تماس چشمی مستقیم یا محرک‌های اجتماعی تهدیدآمیز را گزارش کرده‌اند، از این دیدگاه حمایت می‌کنند. با این حال، ناهمگنی بالینی ASD نشان می‌دهد که این الگو برای همه افراد مبتلا صدق نمی‌کند و احتمالاً تنها بخشی از فنوتیپ‌های اوتیسم را توضیح می‌دهد [15, 20, 30]. در سال‌های اخیر، رویکردهای عصب‌رشدی نیز جایگاه ویژه‌ای یافته‌اند. این مدل‌ها بر این فرض استوارند که اختلال در زمان‌بندی رشد و بلوغ مدارهای آمیگدال-پیش‌پیشانی می‌تواند زمینه‌ساز شکل‌گیری الگوهای

1- Intense World Theory



غیرمعمول پردازش اجتماعی و هیجانی در ASD باشد. یافته‌های مربوط به رشد شتاب‌یافته اولیه آمیگدال در برخی کودکان مبتلا به ASD، تغییرات غیرخطی حجم این ساختار در طول رشد و ناهنجاری‌های زود هنگام در اتصال‌پذیری شبکه‌ای از این دیدگاه حمایت می‌کنند. مزیت اصلی رویکرد عصب‌رشدی آن است که می‌تواند یافته‌های ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای را در یک چارچوب زمانی واحد تبیین کند [12, 24, 25]. جدیدترین نسل مدل‌های نظری، رویکردهای چندسطحی و سامانه‌ای هستند که ASD را حاصل تعامل پویا میان عوامل ژنتیکی، مولکولی، سیناپسی، شبکه‌ای و محیطی می‌دانند. در این چارچوب، آمیگدال نه به‌عنوان علت یگانه علائم اوتیسم، بلکه به‌عنوان یکی از گره‌های کلیدی در شبکه‌های اجتماعی-هیجانی در نظر گرفته می‌شود که تحت تأثیر فرایندهای عصب‌رشدی و عوامل زیستی مختلف قرار دارد. این دیدگاه با مفهوم ناهمگنی زیستی ASD همسو است و می‌تواند تفاوت‌های گسترده مشاهده‌شده در ساختار مغز، الگوهای اتصال‌پذیری و تظاهرات رفتاری را بهتر تبیین کند [26, 27].

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که هیچ مدل منفردی قادر به تبیین کامل نقش آمیگدال در ASD نیست. نظریه آمیگدال اهمیت این ساختار را برجسته می‌کند، مدل مغز اجتماعی بر تعاملات شبکه‌ای تأکید دارد، نظریه جهان شدید نقش بیش‌واکنشی هیجانی را مطرح می‌کند و رویکردهای عصب‌رشدی بر زمان‌بندی بلوغ مدارهای مغزی تمرکز دارند. بر این اساس، چارچوب تلفیقی پیشنهادی در این مقاله بر این فرض استوار است که نقش آمیگدال در ASD حاصل تعامل میان فرایندهای رشدی، سازمان شبکه‌های اجتماعی-هیجانی، ویژگی‌های ژنتیکی و شدت همبودی‌هایی نظیر اضطراب است. چنین رویکردی می‌تواند توضیحی جامع‌تر برای ناهمگنی بالینی و عصبی مشاهده‌شده در اختلال طیف اوتیسم فراهم آورد. به جدول ۲ مراجعه شود.

جدول ۲. مدل مفهومی چندسطحی نقش آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم (ASD)

سطح تحلیل	یافته‌های کلیدی	عوامل تعدیل‌کننده	پیامدهای رفتاری- بالینی	تفسیر مفهومی
ساختاری	رشد غیرخطی آمیگدال؛ افزایش حجم در اوایل کودکی و کاهش یا نرمال‌سازی نسبی در مراحل بعدی رشد	سن، مرحله رشدی، اضطراب همبود	ناهمگنی شدت علائم اجتماعی و هیجانی	تغییرات آمیگدال فرایندی پویا و وابسته به رشد است، نه یک ناهنجاری ایستا
کارکردی	الگوهای متغیر کم‌فعالی یا بیش‌فعالی در پاسخ به محرک‌های اجتماعی و هیجانی	نوع محرک، سطح اضطراب، زمینه‌ی توجهی	اجتناب اجتماعی، تغییر در پردازش هیجان یا بیش‌واکنشی هیجانی	عملکرد آمیگدال وابسته به زمینه و ویژگی‌های فردی است
اتصال‌پذیری شبکه‌ای	تغییر در ارتباط آمیگدال با قشر پیش‌پیشانی و سایر اجزای شبکه اجتماعی- هیجانی	مرحله رشد، شدت علائم، روش تحلیل	دشواری در تنظیم هیجان، ارزیابی تهدید و پردازش اجتماعی	ASD با اختلال در یکپارچگی شبکه‌های اجتماعی-هیجانی همراه است
مولکولی و ژنتیکی	اختلال در تعادل تحریک-مهار و مسیرهای تنظیم سیناپسی	زمینه ژنتیکی، عوامل محیطی اولیه و سازوکارهای اپی‌ژنتیکی	تفاوت در حساسیت هیجانی و پاسخ‌پذیری لیمبیک	تغییرات آمیگدال بازتاب فرایندهای نوروتکاملی چند سطحی است
بالینی و ترجمانی	وجود زیرگروه‌های زیستی-بالینی متمایز	نمایه اضطرابی، شناختی و ژنتیکی	تفاوت در پاسخ به مداخلات درمانی	رویکردهای تشخیصی و درمانی باید به سمت پزشکی دقیق و مداخلات فرد محور حرکت کنند

۲-۷. شواهد ژنتیکی، مولکولی و اپی‌ژنتیکی مرتبط با ناهنجاری‌های آمیگدال در ASD

شواهد ژنتیکی نشان می‌دهد که بسیاری از ژن‌های پرخطر مرتبط با اختلال طیف اوتیسم (ASD) در فرایندهای اساسی رشد عصبی، از جمله تشکیل و پایداری سیناپس‌ها، پلاستیسیته عصبی و تنظیم تعادل تحریک- مهار^۱ نقش دارند. ژن‌هایی

1- Excitation/Inhibition Balance

نظیر *SHANK3*، *SCN2A*، *CHD8* و *SYNGAP1* از مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با ASD محسوب می‌شوند که اختلال در عملکرد آن‌ها می‌تواند کارایی انتقال عصبی گلوتاماترژیک و گابائترژیک را تغییر دهد و در نتیجه بر عملکرد مدارهای لیمبیک، به‌ویژه آمیگدال، اثر بگذارد. مطالعات ژنومیک و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که برهم خوردن تعادل تحریک-مهار با تغییر در پردازش هیجانی، افزایش واکنش‌پذیری به محرک‌های اجتماعی و اختلال در رفتارهای اجتماعی همراه است. پدیده‌ای که می‌تواند بخشی از ناهنجاری‌های عملکردی مشاهده‌شده در آمیگدال افراد مبتلا به ASD را تبیین کند [26, 31, 32].

علاوه بر عوامل ژنتیکی، پژوهش‌های اخیر بر نقش سازوکارهای اپی‌ژنتیکی در شکل‌گیری فنوتیپ عصبی ASD تأکید دارند. تغییرات متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی و تنظیم RNAهای غیرکدکننده می‌توانند بدون تغییر در توالی ژنتیکی، الگوی بیان ژن‌های مؤثر بر رشد مدارهای اجتماعی-هیجانی را دگرگون کنند. شواهد نشان می‌دهد که عوامل محیطی اولیه، از جمله استرس دوران بارداری، التهاب مادرزادی، فعال‌شدن سیستم ایمنی مادر و برخی مواجهه‌های محیطی، قادرند از طریق این سازوکارها بر تکامل شبکه آمیگدال-پیش‌پیشانی اثر بگذارند. این یافته‌ها از مدل تعاملی ژن-محیط حمایت می‌کنند که بر اساس آن، ویژگی‌های عصبی و رفتاری ASD حاصل برهم‌کنش پویا میان استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی در دوره‌های حساس رشد مغز است [33, 34, 35].

در مجموع، داده‌های مولکولی، ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی نشان می‌دهند که ناهنجاری‌های آمیگدال در ASD احتمالاً بازتاب اختلال در مسیرهای عصب‌رشدی گسترده‌تری هستند که بر سازمان‌یابی شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز اثر می‌گذارند. این دیدگاه می‌تواند ناهمگنی قابل توجه یافته‌های ساختاری و عملکردی آمیگدال را توضیح دهد، زیرا افراد مبتلا به ASD از نظر زمینه ژنتیکی، فرایندهای تنظیم بیان ژن و مسیرهای تکاملی مغز یکسان نیستند. از این رو، آمیگدال را باید نه به‌عنوان یک ساختار منفرد آسیب‌دیده، بلکه به‌عنوان بخشی از یک سامانه عصب‌رشدی پیچیده در نظر گرفت که تحت تأثیر تعامل چندسطحی عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی قرار دارد [27, 36].

۸-۲. پیامدهای بالینی و چشم‌اندازهای درمانی مبتنی بر مدل آمیگدال-شبکه‌ای در ASD

شواهد حاصل از مطالعات ساختاری، عملکردی و شبکه‌ای نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم (ASD) را نمی‌توان صرفاً به یک نقص موضعی نسبت داد، بلکه این تغییرات در بستر اختلال گسترده‌تر مدارهای اجتماعی-هیجانی مغز، به‌ویژه شبکه آمیگدال-پیش‌پیشانی، معنا پیدا می‌کنند. این دیدگاه پیامدهای بالینی مهمی دارد، زیرا نشان می‌دهد مداخلات مؤثر باید فراتر از هدف‌گیری یک علامت خاص، بر بهبود تنظیم هیجانی، پردازش اجتماعی و یکپارچگی شبکه‌های عصبی متمرکز باشند [16, 27]. یکی از مهم‌ترین کاربردهای بالینی این مدل، شناسایی زیرگروه‌های زیستی-رفتاری در ASD است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بخشی از افراد مبتلا به ASD دارای الگوی افزایش واکنش‌پذیری آمیگدال و اضطراب اجتماعی برجسته هستند، در حالی که در برخی دیگر، مشکلات اصلی بیشتر به پردازش اجتماعی و شناخت هیجان مربوط می‌شود. این ناهمگنی از رویکردهای درمانی فردمحور حمایت می‌کند؛ به‌گونه‌ای که در افراد دارای اضطراب بالا، مداخلات مبتنی بر تنظیم هیجان و درمان شناختی-رفتاری (CBT) می‌تواند به تعدیل فعالیت مدارهای آمیگدال-پیش‌پیشانی و بهبود عملکرد اجتماعی کمک کنند. همچنین شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد که

برنامه‌های آموزش شناخت اجتماعی، تشخیص هیجان و پردازش چهره قادرند انعطاف‌پذیری شبکه‌های اجتماعی مغز را افزایش داده و برخی جنبه‌های تعامل اجتماعی را بهبود بخشند [15, 16, 19].

در سطح مداخلات نوین، پژوهش‌ها به بررسی راهبردهایی نظیر نورومدولاسیون غیرتهاجمی، از جمله تحریک مغناطیسی فراجمجمه‌ای (TMS) و تحریک الکتریکی فراجمجمه‌ای (tDCS)، برای تعدیل مدارهای پیش‌پیشانی-لیمبیک پرداخته‌اند. اگرچه شواهد فعلی هنوز برای توصیه بالینی گسترده کافی نیست، نتایج اولیه حاکی از آن است که تقویت کنترل قشری بر شبکه‌های هیجانی می‌تواند در برخی زیرگروه‌های ASD سودمند باشد. افزون بر این، رویکردهای مبتنی بر پزشکی دقیق که داده‌های رفتاری، تصویربرداری عصبی و نشانگرهای زیستی را تلفیق می‌کنند، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای آینده درمان ASD مطرح شده‌اند. در این چارچوب، آمیگدال نه به‌عنوان یک هدف درمانی منفرد، بلکه به‌عنوان بخشی از یک شبکه عصب‌رشدی پیچیده در نظر گرفته می‌شود که شناخت بهتر آن می‌تواند زمینه طراحی مداخلات شخصی‌سازی شده و اثربخش‌تر را فراهم سازد [10, 16, 27].

۹-۲. محدودیت‌های پژوهشی، چالش‌های روش‌شناختی و چشم‌اندازهای آینده

مطالعه نقش آمیگدال در اختلال طیف اوتیسم (ASD) طی دو دهه اخیر پیشرفت چشمگیری داشته است؛ با این حال، نتایج پژوهش‌ها همچنان با ناهمگنی قابل توجهی همراه هستند. بخشی از این ناهمگنی احتمالاً بازتاب تنوع زیستی و بالینی ذاتی ASD است، اما عوامل روش‌شناختی نیز سهم مهمی در شکل‌گیری یافته‌های متناقض دارند. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، ناهمگنی نمونه‌های پژوهشی است؛ به‌گونه‌ای که تفاوت در سن، سطح عملکرد شناختی، شدت علائم، وضعیت اضطراب همبود و سایر اختلالات همراه می‌تواند بر نتایج مطالعات ساختاری و کارکردی آمیگدال تأثیر بگذارد [10, 26]. افزون بر این، غالب پژوهش‌های موجود ماهیت مقطعی دارند و قادر به تبیین مسیرهای تحولی آمیگدال و مدارهای اجتماعی-هیجانی در طول رشد نیستند. محدودیت دیگر به تفاوت در پارادایم‌های تصویربرداری، اندازه نمونه‌های نسبتاً کوچک و دشواری بررسی دقیق زیرهسته‌های آمیگدال بازمی‌گردد. موضوعی که می‌تواند به تفاوت در گزارش‌های مربوط به افزایش یا کاهش فعالیت و اتصال‌پذیری این ساختار منجر شود [10, 24, 36].

در سال‌های اخیر، شواهد فزاینده‌ای نشان داده‌اند که آمیگدال را نمی‌توان به‌عنوان یک ساختار منفرد و مستقل در نظر گرفت، بلکه عملکرد آن در چارچوب شبکه‌های گسترده اجتماعی-هیجانی و در تعامل با عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی معنا می‌یابد. از این رو، یکی از نیازهای اساسی پژوهش‌های آینده، حرکت از رویکردهای تک‌سطحی به سمت مدل‌های چندسطحی و تلفیقی است که داده‌های تصویربرداری عصبی، ژنتیک، اپی‌ژنتیک و شاخص‌های رفتاری را به‌صورت همزمان بررسی کنند [27, 37]. همچنین، بهره‌گیری از فناوری‌های تصویربرداری با وضوح بالا و تحلیل اختصاصی زیرهسته‌های آمیگدال می‌تواند درک دقیق‌تری از مدارهای مرتبط با پردازش هیجان، تهدید و شناخت اجتماعی فراهم آورد. از سوی دیگر، استفاده از نمونه‌های بزرگ چندمرکزی و روش‌های خوشه‌بندی زیستی^۱ می‌تواند به شناسایی زیرگروه‌های عصب‌زیستی متمایز در ASD کمک کند و بخشی از ناهمگنی مشاهده‌شده در مطالعات پیشین را توضیح دهد [10, 27, 36].

1- Biological Stratification

در مجموع، شواهد کنونی از دیدگاهی حمایت می‌کنند که بر اساس آن، آمیگدال نه یک علت منفرد، بلکه گره‌ای کلیدی در شبکه‌ای چندسطحی از فرایندهای نوروتکاملی، هیجانی و اجتماعی است. در این چارچوب، تغییرات مشاهده‌شده در ASD حاصل تعامل پویا میان عوامل ژنتیکی و اپیژنتیکی، سازمان‌یابی شبکه‌های مغزی، مسیرهای رشدی و شرایط محیطی تلقی می‌شوند. بنابراین، پیشرفت در فهم نقش آمیگدال مستلزم توسعه پژوهش‌های طولی، چندوجهی و مبتنی بر پزشکی دقیق است. رویکردی که می‌تواند به تبیین بهتر ناهمگنی زیستی ASD و طراحی مداخلات هدفمندتر و فردمحور در آینده منجر شود [26, 27, 36].

۳. نتیجه‌گیری

مرور شواهد ساختاری، عملکردی، رشدی، شبکه‌ای و مولکولی نشان می‌دهد که آمیگدال یکی از اجزای محوری مدارهای اجتماعی-هیجانی در اختلال طیف اوتیسم (ASD) است، اما نقش آن را نمی‌توان به یک ناهنجاری موضعی یا الگوی ساده کم‌فعالی یا بیش‌فعالی فروکاست. یافته‌های موجود حاکی از آن‌اند که تغییرات آمیگدال ماهیتی پویا، ناهمگن و وابسته به مرحله رشد دارند و در بستر تعامل پیچیده میان عوامل ژنتیکی، اپیژنتیکی، شبکه‌ای و محیطی شکل می‌گیرند. همچنین، شواهد نشان می‌دهند که تفاوت‌های مشاهده‌شده در ساختار و عملکرد آمیگدال بیش از آنکه بیانگر اختلال یک ناحیه منفرد باشند، بازتاب تغییر در سازمان‌یافتگی شبکه‌های گسترده اجتماعی-هیجانی و مدارهای تنظیم هیجان هستند. تحلیل مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اختلال در ارتباطات آمیگدال با نواحی کلیدی مغز، به‌ویژه قشر پیش‌پیشانی، می‌تواند در بروز بخشی از مشکلات شناخت اجتماعی، پردازش هیجانی، تنظیم هیجان و رفتارهای اجتماعی مشاهده‌شده در ASD نقش داشته باشد. در این میان، اضطراب همبود به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده عملکرد آمیگدال مطرح است و می‌تواند بخشی از ناهمگنی یافته‌های ساختاری و کارکردی را توضیح دهد. از این‌رو، تفسیر نقش آمیگدال بدون در نظر گرفتن نمایه‌های رشدی، ویژگی‌های فردی و شرایط همبود، تصویری ناقص از سازوکارهای عصبی زیربنای ASD ارائه خواهد داد.

برآیند شواهد از مدلی یکپارچه حمایت می‌کند که در آن آمیگدال به‌عنوان گره‌ای راهبردی در شبکه‌های اجتماعی-هیجانی مغز عمل می‌کند و اثرات آن از طریق تعامل با سایر سامانه‌های عصبی بروز می‌یابد. بر این اساس، پیام اصلی این مقاله آن است که درک دقیق نقش آمیگدال در ASD مستلزم گذار از رویکردهای تک‌ساختاری به چارچوب‌های شبکه‌ای، تحولی و چندسطحی است. چنین دیدگاهی نه‌تنها می‌تواند تبیین منسجم‌تری از ناهمگنی زیستی و بالینی ASD فراهم آورد، بلکه زمینه را برای توسعه رویکردهای تشخیصی و درمانی دقیق‌تر، فردمحور و مبتنی بر نشانگرهای زیستی در آینده مهیا می‌سازد.



مراجع

- 1.American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Text Revision (DSM-5-TRTM)*. American Psychiatric Pub.
- 2.Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*, 15(5), 778-790.
- 3.Maenner, M. J. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance summaries*, 72.
- 4.Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., ... & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 5.
- 5.Pelphrey, K. A., Shultz, S., Hudac, C. M., & Vander Wyk, B. C. (2011). Research review: constraining heterogeneity: the social brain and its development in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(6), 631-644.
- 6.Gotts, S. J., Simmons, W. K., Milbury, L. A., Wallace, G. L., Cox, R. W., & Martin, A. (2012). Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain*, 135(9), 2711-2725.
- 7.Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition?. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1191(1), 42-61.
- 8.Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S. C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(3), 355-364.
- 9.Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., ... & Amaral, D. G. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of neuroscience*, 24(28), 6392-6401.
- 10.Ecker, C., Bookheimer, S. Y., & Murphy, D. G. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1121-1134.
11. Wang, S., & Li, X. (2023). A revisit of the amygdala theory of autism: Twenty years after. *Neuropsychologia*, 183, 108519.
12. Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 458.



13. Hull, J. V., Dokovna, L. B., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., & Van Horn, J. D. (2017). Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. *Frontiers in psychiatry*, 7, 205.
14. Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292.
15. Hennessy, A., Seguin, D., Correa, S., Wang, J., Martinez-Trujillo, J. C., Nicolson, R., & Duerden, E. G. (2023). Anxiety in children and youth with autism spectrum disorder and the association with amygdala subnuclei structure. *Autism*, 27(4), 1053-1067.
16. Kliemann, D., Galdi, P., Van De Water, A. L., Egger, B., Jarecka, D., Adolphs, R., & Ghosh, S. S. (2024). Resting-state functional connectivity of the amygdala in autism: a preregistered large-scale study. *American Journal of Psychiatry*, 181(12), 1076-1085.
17. Seguin, D., Pac, S., Wang, J., Nicolson, R., Martinez-Trujillo, J., Anagnostou, E., ... & Duerden, E. G. (2022). Amygdala subnuclei volumes and anxiety behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 43(16), 4805-4816.
18. Pessoa, L. (2017). A network model of the emotional brain. *Trends in cognitive sciences*, 21(5), 357-371.
19. Meisner, O. C., Nair, A., & Chang, S. W. (2022). Amygdala connectivity and implications for social cognition and disorders. *Handbook of clinical neurology*, 187, 381-403.
20. Hadjikhani, N., Åsberg Johnels, J., Zürcher, N. R., Lassalle, A., Guillon, Q., Hippolyte, L., ... & Gillberg, C. (2017). Look me in the eyes: constraining gaze in the eye-region provokes abnormally high subcortical activation in autism. *Scientific reports*, 7(1), 3163.
21. Stuart, N., Whitehouse, A., Palermo, R., Bothe, E., & Badcock, N. (2023). Eye gaze in autism spectrum disorder: A review of neural evidence for the eye avoidance hypothesis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(5), 1884-1905.
22. Buch, A. M., Vértés, P. E., Seidlitz, J., Kim, S. H., Grosenick, L., & Liston, C. (2023). Molecular and network-level mechanisms explaining individual differences in autism spectrum disorder. *Nature neuroscience*, 26(4), 650-663.
23. Bartolotti, J., Sweeney, J. A., & Mosconi, M. W. (2020). Functional brain abnormalities associated with comorbid anxiety in autism spectrum disorder. *Development and psychopathology*, 32(4), 1273-1286.
24. Nordahl, C. W., Andrews, D. S., Dwyer, P., Waizbard-Bartov, E., Restrepo, B., Lee, J. K., ... & Amaral, D. G. (2022). The autism phenome project: toward identifying clinically meaningful subgroups of autism. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 786220.



25. Amaral, D. G., & Nordahl, C. W. (2022). Amygdala involvement in autism: Early postnatal changes, but what are the behavioral consequences?. *American Journal of Psychiatry*, 179(8), 522-524.
26. Lord, C., Charman, T., Havdahl, A., Carbone, P., Anagnostou, E., Boyd, B., ... & McCauley, J. B. (2022). The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *The Lancet*, 399(10321), 271-334.
27. Lombardo, M. V., Lai, M. C., & Baron-Cohen, S. (2019). Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular psychiatry*, 24(10), 1435-1450.
28. Varghese, M., Keshav, N., Jacot-Descombes, S., Warda, T., Wicinski, B., Dickstein, D. L., ... & Hof, P. R. (2017). Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta neuropathologica*, 134(4), 537-566.
29. Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in cognitive sciences*, 15(10), 483-506.
30. Markram, K., & Markram, H. (2010). The intense world theory—a unifying theory of the neurobiology of autism. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 224.
31. Fu, J. M., Satterstrom, F. K., Peng, M., Brand, H., Collins, R. L., Dong, S., ... & Talkowski, M. E. (2022). Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nature genetics*, 54(9), 1320-1331.
32. Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J. Y., ... & Demontis, D. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568-584.
33. Williams, L. A., & LaSalle, J. M. (2022). Future prospects for epigenetics in autism spectrum disorder. *Molecular diagnosis & therapy*, 26(6), 569-579.
34. Loke, Y. J., Hannan, A. J., & Craig, J. M. (2015). The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Frontiers in neurology*, 6, 107.
35. Mishra, A., Prabha, P. K., Singla, R., Kaur, G., Sharma, A. R., Joshi, R., ... & Medhi, B. (2022). Epigenetic Interface of Autism Spectrum Disorders (ASDs): Implications of Chromosome 15q11–q13 Segment. *ACS chemical neuroscience*, 13(12), 1684-1696.
36. Bethlehem, R. A., Seidlitz, J., White, S. R., Vogel, J. W., Anderson, K. M., Adamson, C., ... & Schaare, H. L. (2022). Brain charts for the human lifespan. *Nature*, 604(7906), 525-533.
37. Zabihi, M., Oldehinkel, M., Wolfers, T., Frouin, V., Goyard, D., Loth, E., ... & Marquand, A. F. (2019). Dissecting the heterogeneous cortical anatomy of autism spectrum disorder using normative models. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*, 4(6), 567-578.